

DIE POTENTIALE DES GERUCHSSYSTEMS

von

Francesca M. Tozzi

aus Berlin

1967

1967 № 45



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenkranke
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr.med. G.Theissing

DIE POTENTIALE DES GERUCHSSYSTEMS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Francesca M. Tozzi
aus
Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr.med.K.G. Ober

Referent: Prof.Dr.med.G. Theissing

Tag der mündlichen Prüfung: 18.2.1967

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Herrn Prof.Dr.med.G.Theissing, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Erlangen-Nürnberg danke ich, daß ich die Arbeit in seinem Hause durchführen durfte.

Herr Dr.med.G.Kittel, Oberarzt an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke gab die Anregung, die Ergebnisse der elektrophysiologischen Geruchsforschung zusammenzutragen und erleichterte durch hilfreichen Rat die Ausführung dieser Arbeit.

I. Einleitung

Über die Sinnesorgane und deren Erforschung

II. Der Geruchsempfang

- a) Die Wirkungsweise von Gerüchen und deren Messung
- b) Chemie der Gerüche
- c) Theorien des Empfangsvorganges
- d) Rezeptormodelle

III. Literaturdaten der elektrophysiologischen Geruchsforschung

A. Versuchsmethoden

B. Das Riechepithel

1. Morphologie

2. Die elektrische Aktivität

- a) Das Elektroolfactogramm (EOG)
- b) On-Off-Effekte
- c) Ist das EOG Generatorpotential oder Rezeptorpotential?
- d) Veränderungen der Geruchsantwort durch elektrische Reizung des Epithels
- e) Rezeptorspezifität
- f) Vomeronasale, trigeminale Rezeptoren
- g) Mechanorezeptoren
- h) Entstehung des Spike im Axon der Sinneszelle

C. Der Riechnerv

1. Morphologie

2. Elektrophysiologische Erscheinungen

D. Der Bulbus olfactorius

1. Morphologie
2. Elektrophysiologische Erscheinungen
 - a) Die Potentiale des Bulbus olfactorius
 - b) Die induzierten Wellen
 - c) Die Erregung der Bulbusneurone und ihre intrabulbären Verbindungen und Hemmungsschleifen
 - d) Die Spezifität der Bulbusneurone
 - e) Adrenergische Mechanismen
 - f) Die olfactorische Weckwirkung

E. Die Riechtrakte und sekundäre Zentren

1. Der Tractus olfactorius lateralis. Seine Faserverbindungen und deren Hemmungswirkungen
2. Der Tractus olfactorius medialis. Seine Faserverbindungen und deren Hemmungswirkungen

F. Die höheren Riechzentren

G. Einflüsse der Formatio reticularis auf den Bulbus olfactorius

H. Der Einfluß vegetativer Bedingungen

IV. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

I. Einleitung

Die Sinnesorgane dienen dem Lebewesen als Vermittler zwischen seiner Umwelt und seinem Bewußtsein. Sie empfangen Reize und übertragen ein Bild der Umgebung, welches keine originalgetreue Wiedergabe darstellt; vielmehr vereinfachen sie, betonen durch Kontrastbildung das Wesentliche und erleichtern dadurch eine Orientierung. Sinneswerkzeuge stellen Vergleiche an, können aber für gewöhnlich keine absoluten Werte anzeigen. Es erscheint für das Individuum weniger wichtig, daß seine Sinnesorgane gleichbleibende Zustände analysieren; dagegen ist es sehr bedeutend, daß sie ablaufende Veränderungen wahrnehmen, die eventuell das Leben bedrohen könnten. So werden die Sinnesorgane zu wichtigen Warn- bzw. Schutzeinrichtungen.

Während die Vorgänge in Auge und Ohr die Autoren schon länger beschäftigten, stand die Physiologie des Geruchssinnes lange am Rande wissenschaftlichen Interesses. Sie wurde als eine Art Liebhaberei betrachtet, da man dem Riechsystem nur geringe Bedeutung für das alltägliche Leben des Menschen zumaß.

Der Geruchssinn spielt im Tierreich für die Nahrungssuche, für die Fortpflanzung und zur Witterung von Feinden eine lebenswichtige Rolle; dagegen ist der Mensch im Verlaufe seiner Entwicklung vom Geruchssinn immer unabhängiger geworden, während der Gesichtssinn und das Gehör sein Leben in außerordentlich starkem Maße beeinflusst, ja bestimmt. So ist wohl zum Teil das vordringliche Interesse der Physiologen für Auge und Ohr zu erklären und damit der vergleichsweise sehr niedere Kenntnisstand über den Geruchssinn. Erst in den letzten fünfzehn bis zwanzig Jahren nahm die Anzahl der Forschungsarbeiten auf dem Gebiet des Geruches bemerkenswert zu - was nicht zuletzt durch die Begleiterscheinungen der Zivilisation und

Industrialisierung mit ihren großen Menschenansammlungen auf engem Raum, mit den Abgasen von Industrie und dichtem Kraftfahrzeugverkehr und der daraus folgenden Geruchsbelastigung gefordert wurde. Und man erkannte allmählich, daß dieser Wissenszweig durchaus verdient, beachtet und gefördert zu werden.

Die Erforschung des Riechorganes wurde einmal erschwert durch seine morphologischen Besonderheiten: sein Sinnesfeld ist schlecht zugänglich und nicht klar gegen seine Umgebung abgegrenzt, seine Nervenfasern sind marklos; zum anderen durch die mangelhafte Fähigkeit, Gerüche mit Worten zu beschreiben, wenn man als Gegenbeispiel die Möglichkeit einer detaillierten Beschreibung von optischen Eindrücken bedenkt. Trotzdem ist das Gedächtnis für Gerüche ganz außergewöhnlich gut. So lassen manche Geruchseindrücke dazugehörige, längst vergessene Ereignisse und Situationen wieder in der Erinnerung auftauchen und versetzen sogar in die damalige Stimmung zurück. Wie überhaupt Gerüche emotional getönte Empfindungen wie Lust und Unlust hervorrufen können und zudem reflektorische Wirkungen auf vegetative Funktionen ausüben; so verursachen sie zum Beispiel entweder gesteigerte Speichel- und Magensaftsekretion oder aber Übelkeit und Brechreiz.

Auge, Ohr und Nase nehmen physikalische oder chemische Veränderungen wahr, die in einiger Entfernung vom Individuum vor sich gehen und werden daher als "Fernsinne" bezeichnet. Die Grundeigenschaft der einwirkenden Veränderung oder besser gesagt die Natur des adaequaten Reizes, ist für Auge und Ohr bekannt: Das Licht besteht aus elektromagnetischen, transversalen Wellen, seine Qualität wird durch wechselnde Wellenlängen verändert, seine Intensität in "Lumen" gemessen. Töne bestehen aus longitudinalen Schwingungen von Teilchen, die Schwingungsfrequenz bestimmt die Qualität; die Lautstärke wird in "Phon" gemessen. Dagegen konnte bisher noch kein Grundelement entdeckt werden, das in allen riechenden Stoffen enthalten

.

wäre und durch Abwandlungen eine Verschlüsselung verschiedener Qualitäten erlauben würde. Diese ungelöste Frage war wohl das größte Hindernis, das einer aufstrebenden Geruchsforschung entgegenstand.

Ein adaequater Reiz führt über die Erregung zu einer Sinnesempfindung, dem eigentlichen Erfolg, der in das Gebiet der Psychologie fällt und daher - im Gegensatz zu Reiz und Erregung und zentraler Reizantwort - nicht objektivierbar ist.

Die Physiologie der Sinnesorgane begann mit dem Vergleich von Reiz und mitgeteilter, subjektiver Sinnesempfindung beim Menschen, beziehungsweise von Reiz und beobachteter Verhaltensänderung beim Tier. "Die Entwicklung der Sinnesphysiologie im Laufe dieses Jahrhunderts zeigt deutlich einen Wechsel in der Methodik und der Problemstellung von der subjektiven Beobachtung zur objektiven Messung, Der ungemein rasche technische Fortschritt in der Entwicklung von Verstärkern und elektronischen Meßgeräten im akustischen Frequenzbereich hat auf physiologischem Gebiet nicht weniger befruchtend gewirkt als für die Morphologie die Einführung des Mikroskopes mit der Fülle histologischer Ergebnisse", schrieb KEIDEL 1956 und bemerkte weiter: "Erst mit der Entwicklung neuer Methoden gelang es nun in der Kette vom Reiz zur Erregung von Sinneszellen, Nerv und Ganglienzellen Glied für Glied die quantitativen Besonderheiten der biologischen Informationsumformung wirklich zu messen und zusammen mit den Schwellenmessungen eine tragende Brücke wenigstens zu einfachen Bewußtseinsinhalten zu schlagen" (74).

Neue, vor allem elektrophysiologische Methoden belebten die Erforschung der Sinnesorgane und führten zu Erkenntnissen über die vermittelnden Vorgänge zwischen Reiz und Empfindung und damit zu einem Wissen über die Funktion einiger Sinnessysteme, das ohne die Elektrophysiologie nicht vorstellbar wäre.

Auch am Riechsystem wurden seit etwa zwanzig Jahren elektrophysiologische Studien unternommen und man erhoffte sich davon neben der Aufdeckung der zentralen Verbindungen und deren Funktionen eine Lösung der Frage nach dem Empfangsvorgang am Sinnesfeld.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist, die wichtigsten elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse über das Riechorgan aus der Literatur zusammenzufassen, zu interpretieren und daraus folgend zu versuchen, ein Bild von der Impuls-Erregung und deren Fortleitungsvorgängen in den einzelnen Teilen des Geruchssinnesorganes zu zeichnen.

Zunächst soll im Teil II einiges über die Eigenschaften von Gerüchen und über den Empfangsmechanismus erwähnt werden.

Der Teil III beginnt mit kurzen Angaben über die allgemein angewandten Methoden bei den elektrophysiologischen Versuchen am Geruchsorgan. Anschließend werden - jeweils mit einer Vorbemerkung über die Morphologie - von peripher nach zentral fortschreitend die elektrophysiologischen Erscheinungen von Riechepithel, Nervus olfactorius, Bulbus olfactorius, Tractus olfactorius sowie von sekundären und höheren Zentren besprochen.

II. Der Geruchsempfang

Am Beginn aller Betrachtungen über die Funktion des Geruchssinnes - und vor dem Auftauchen der ersten elektrophysiologisch ableitbaren Erscheinungen in den periphersten Teilen des Riechorganes - steht die Frage nach dem Überträgermechanismus für die Qualität und Intensität der Geruchsreize.

a) Die Wirkungsweise von Gerüchen und deren Messung

Der adaequate Reiz ist diejenige Reizart, für die ein Sinnesorgan besonders empfindlich gebaut ist, wie für Auge und Ohr Licht und Schall beziehungsweise deren Grundelemente, die elektromagnetischen Wellen und die Schallwellen. Da für das Riechorgan die Natur des adaequaten Reizes noch nicht entdeckt wurde, kann man die Wirkung von Gerüchen nicht für alle Geruchsqualitäten einheitlich quantitativ erfassen, wie es für alle Licht- und Schallqualitäten durch die Messung von Lumen und Phon möglich ist. Es steht zwar fest, daß die Riechmoleküle diesen adaequaten Reiz beinhalten, daher werden Geruchs- und Geschmackssinn auch als chemische Sinne bezeichnet; es ist aber unklar, welche physikalische oder chemische Eigenheit einem Molekül die Geruchswirkung verleiht, denn es gibt ja auch geruchlose Moleküle. Man weiß, daß riechende Teilchen in Luft verteilt sein müssen, um beim Einatmen über das Riechepithel zu streichen. Geruchssubstanzen müssen bei normalen Umgebungsbedingungen flüchtig sein und sich im Schleim lösen können, der das Rezeptorenfeld bedeckt (96, 97).

Mit Geruchsschwellenmessungen - diese entsprechen der Bestimmung von "Erkennungsschwellen" (nach ZWAARDEMAKER) - versuchte man für jede Riechsubstanz

einzelnen eine quantitative Beziehung zwischen einwirkendem Reiz und der Empfindung zu finden. Man benutzte die verschiedenartigsten Anordnungen als Olfactometer, um als Ersatz für die eigentliche Geruchsmessung die angewandten Riechstoffkonzentrationen zu bestimmen. Es gibt bisher noch immer keine einheitlich, weitgehend anerkannte Apparatur dieser Art und daher auch keine vergleichbaren Ergebnisse in den Arbeiten verschiedener Wissenschaftler. Obwohl teilweise noch mit einfachen olfactometrischen Methoden experimentiert wird, sind vielfach stark verfeinerte Olfactometer beschrieben worden, die außer der Konzentration der Versuchssubstanz mehrere als wichtig vermutete Faktoren kontrollieren; so zum Beispiel Temperatur und Feuchtigkeit des Luft-Duft-Gemisches, Zustromraten und Zustromdauer und die Reinheit der Hintergrundluft. Bei fast allen neueren Olfactometern werden zu einem konstanten geruchlosen Hintergrundstrom intermittierend gemessene Mengen von riechenden Gasen zugegeben (26, 33, 60, 71, 120, 131, 137). Bei all diesen Messungen ist die mitgeteilte Empfindung der Versuchsperson inbegriffen und das Ergebnis dementsprechend subjektiv. Daher war man bestrebt, objektive Methoden zu finden. Es wurden Veränderungen des EEG (15, 28, 32, 50, 53, 69, 128), der Atmung (23, 45, 56, 113), der galvanischen Hautreflexe (38) und der Herzaktivität (35) beobachtet, die bei Geruchseinwirkung entstehen.

LAFFORT (77) glaubte, die Entwicklung einer Rezeptionstheorie zu fördern, indem er die menschliche Riechschwelle in einer mathematischen Formel ausdrückte.

$$p.ol. = \frac{1}{\log. \text{ der molaren Schwellenkonzentration}}$$

(p.ol. ist die Abkürzung von "potentiel olfactif". Die molare Schwellenkonzentration ist gemessen in Mol pro Liter)

Dieser Ausdruck soll dem Wert des pH entsprechen.

PANGBORN et al. (121) beobachteten bei Schwellenbestimmungen, daß Schwellenwerte gleicher Substanzen sich mit der Art der Reizpräsentation ändern. Daher könne man nicht mehr von "der Schwelle" für einen Stoff sprechen, sondern nur von einem Empfindlichkeitsbereich.

b) Chemie der Gerüche

Besonders gründlich wurde die Chemie der riechenden Verbindungen studiert, da man hoffte, aus der Struktur, aus der Kettenlänge oder einzelnen substituierten Gruppen auf Gesetzmäßigkeiten der Geruchsrezeption schließen zu können. ENGEL (47) berichtete von Versuchen mit homologen Serien von C_3 - C_8 und C_7 - C_{12} , daß ein frischer Geruch mit zunehmender Kettenlänge abnahm und ein schwerer mit steigender Kettenlänge stärker wurde. Man versuchte die Geruchsstoffe nach Art der Geschmacksqualitäten süß - sauer - salzig - bitter einzuordnen. AMOORE (9 - 13) fand sieben Grundgerüche: ätherisch, kamperartig, moschusähnlich, blumig, pfefferminzartig, stechend und faulig. Er behauptete, daß alle ähnlich riechenden Stoffe sich stereo-chemisch sehr nahe stehen und daß aufgrund der Formel der Geruch vorausgesagt werden kann. ENGEL und PFAFFMANN (45) entwickelten sogar sechzehn Kategorien zur Geruchsunterscheidung.

CHEESEMAM (34) verglich riechende Substanzen anhand ihrer selektiven Adaptationswirkung. Rezeptorzellen mit bestimmten Eigenschaften werden durch bestimmte Reizsubstanzen erregt, durch andere nicht. Länger dauernde Reizung mit einer Substanz setzt die Empfindlichkeit der entsprechenden Rezeptoren herab, beziehungsweise deren Geruchsschwellenkonzentration herauf (= Adaptation). Die Geruchsschwellenwerte für andere Substanzen sind, da sie andere Sinneszellen betreffen, nicht verändert. Für eine Substanz, deren normale Schwellenkonzentration bekannt ist, bestimmte CHEESEMAM nach Reizung mit einer zweiten Substanz erneut deren Schwelle. Je

ähnlicher sich diese beiden Riechsubstanzen sind, umso größer ist der Unterschied zwischen der Adaptationskonzentration und der Schwellenkonzentration.

Die Adaptationswirkung einiger aliphatischer Alkohole auf die Schwellenintensitäten anderer aliphatischer Alkohole untersuchte ENGEL (46). Er fand zwar die Schwellen erhöht, konnte jedoch in Bezug auf die Kettenlänge keine Regelmäßigkeit feststellen.

c) Theorien des Empfangsvorganges

Es gibt bis jetzt noch keine anerkannte Theorie des Rezeptormechanismus. Von einer modernen und überzeugenden Theorie muß man verlangen, daß sie alle experimentell belegten Einzelbeobachtungen beinhaltet und durch verbindende Grundsätze zu einem sinnvollen Gesamtbild zusammenfügt. Tatsächlich wird aber in vielen Fällen ein Gedankengang immer weiter verfolgt und ausgebaut, ohne nützliche und erwiesene Ergebnisse zu beachten, welche die Richtigkeit dieses Vorgehens in Frage stellen oder gar widerlegen.

Wenn man einige der beschriebenen Vorstellungen vom Empfangsvorgang betrachtet, wird deutlich, wie vielfältig die Vermutungen darüber sein können. Die meisten Theorien setzen eine direkte Berührung von Riechteilchen und Rezeptoren voraus. Dabei wird als Reizübertragung entweder eine chemische Reaktion oder eine Übertragung von Vibrationen angesehen. Es gibt aber auch Strahlungstheorien, nach denen die Riechrezeptoren als Fernrezeptoren betrachtet werden (95). Beispielsweise vermuteten BECK und MILES (1947) nach Beobachtungen an Insekten eine Reizübertragung durch Infrarot-Strahlung.

Für die Geruchsrezeption ist nach der Ansicht von BEETS (18, 19) ein Materialkontakt zwischen den Molekülen der Riechsubstanz und den Rezeptoren unerläßlich; sie treten miteinander in eine Reaktion, die - wie er glaubt - mehr

physikalischer als chemischer Natur ist. Er vermutet, daß sich die Rezeptoren in ihrer Fähigkeit zur Reaktion mit verschiedenartigen Molekülen unterscheiden, deren Struktur für die Geruchsqualität maßgebend ist. Bei der Adsorption müßte das Molekül wegen der Anordnung seiner funktionellen Gruppen die Rezeptoroberfläche in einer ganz bestimmten Orientierung treffen. Die Intensität hänge nicht allein von der Konzentration des Stoffes ab, sondern von der Menge der Moleküle, die in biologisch wirksamer Orientierung auf die Rezeptoren treffen.

DAVIES (39, 40) vertritt die Meinung, daß bei der Desorption - nach vorheriger Adsorption - eine Änderung der Membranpermeabilität eintritt und dadurch ein Nervenimpuls entsteht. Dabei spielt die Größe und Beweglichkeit der Moleküle für deren Wirksamkeit eine Rolle.

DRAVNIEKS (43) beschreibt ein passives chemosensorisches Modell. Durch Adsorption angenäherter Moleküle wird der elektrische Gleichgewichtszustand verändert und der Nerv erhält eine Information.

LAFFORT (78) betont die Bedeutung des wäßrigen Mediums, welches die Rezeptoren umgibt. Die Geruchswirkung hänge nicht allein von Molekularvolumen und der chemischen Funktion ab, sondern auch vom Verteilungskoeffizienten der Teilchen in Wasser und Luft. Die nach einer Formel errechnete Schwelle, die hauptsächlich diesen Verteilungskoeffizienten einbezieht, erwies sich als linear für vier verschiedene homologe Reihen: gesättigte Kohlenwasserstoffe, primäre Alkohole, organische Säuren und Ester des Äthylalkohols.

AMORE (9 - 14) betrachtet das Riechen als einen stereochemischen Vorgang. Nach seiner Vorstellung passen bestimmte Moleküle in Orte an der Rezeptorenoberfläche wie Schlüssel in ein Schloß. Er fand sieben Grundgerüche und schloß daraus auf sieben verschiedene Rezeptortypen.

Ähnlich riechende Substanzen sollen ähnliche Molekülformen haben, die entsprechend geformte Vertiefungen auf der Membran des Rezeptors ausfüllen: kampferartig - halbkugelförmig, moschusartig - pillenschachtelförmig, blumig - Pillenschachtel mit beweglichem Auswuchs, pfefferminzartig - keilförmig, ätherisch - stäbchenförmig. Bei den zwei anderen Grundgerüchen, dem stechenden und dem fauligen, sei dagegen nicht die Form, sondern die elektrische Ladung der riechenden Teilchen maßgebend. Stechend riechende Moleküle sollen positiv, faulig riechende negativ geladen sein und von entgegengesetzt geladenen Rezeptorarten angezogen werden. In zahlreichen Experimenten bewies AMOORE, daß er von der Strukturformel neu synthetisierter Stoffe her deren Geruch voraussagen konnte (72, 126, 129).

WRIGHT (154) hält niederfrequente, intramolekulare Vibrationen für die Übertragungsart der Geruchsqualität. Reizmoleküle und Rezeptormoleküle mit entsprechenden Frequenzen binden sich aneinander. Darauf folgende Resonanzerscheinungen führen zur lokalen Depolarisation und zum Nervenimpuls. Er vermutete, daß verschiedene Qualitäten unterschiedliche Frequenzen haben.

d) Rezeptormodelle

Ein physico-chemisches Modell des Geruchsrezeptors beschrieb MONCRIEFF (98, 99). Die als "künstliche Nase" zu bezeichnende Apparatur bestand aus Thermometern oder neuerdings aus Thermistoren, die durch Überzüge aus verschiedenen adsorbierenden Materialien eine Art selektive Empfindlichkeit erhielten. Wurde ein Strom riechender Luft auf sie gerichtet, so traten Temperatursteigerung oder elektrische Ströme auf, deren Ausmaß mit der angewandten Riechsubstanz und mit dem Überzugsmaterial schwankte. Damit sieht MONCRIEFF die außerordentliche Bedeutung von Adsorptions- und Desorptionsvorgängen an der Rezeptormembran für das Riechen bestä-

tigt. Er deutete zudem darauf hin, daß die Meßergebnisse mit diesem Modell viel Ähnlichkeit haben mit denen, die OTTOSON (116) bei elektrophysiologischen Studien am Riechepithel des Frosches fand.

WILKENS und HARTMANN (153) berichteten, daß mehrere polarisierte Microelektroden auf unterschiedliche Gerüche verschieden antworteten.

ROSANO und SHEPS (125) benutzten Empfangszellen aus Platingaze und einer Graphitelektrode, die teilweise in Nitrochromlösung getaucht war. Bei angemessener Wahl eines Elektrolyten kann die Zelle ein riechendes Gas "erkennen". Im Verlauf ihrer Versuche kamen die Verfasser zu der Annahme, daß beim Riechvorgang enzymatische Reaktionen mitbeteiligt sein könnten.

Es wurde auch die Mitwirkung von Acetylcholin als Übermittlungssubstanz in Erwägung gezogen. Durch örtliche Anwendung von Acetylcholin konnte zwar die Geruchsempfindlichkeit gesteigert werden, aber Anticholinesterase blockierte die Aktivität der Schleimhautrezeptoren nicht. Daher scheint eine Beteiligung von Acetylcholin am Erregungsvorgang ausgeschlossen (OTTOSON 119).

III. Literaturdaten der elektrophysiologischen Geruchsforschung

Die Ableitung der elektrischen Erscheinungen, welche die Erregung in Nerven und Muskeln begleiten, erlauben eine Beobachtung dieser Erregung unter verschiedenen Bedingungen und lassen Rückschlüsse auf die dabei ablaufenden physikalisch-chemischen Vorgänge zu. Die Aufzeichnung von Aktionspotentialen hat aber nicht nur für die physiologische Forschung große Bedeutung erlangt, sondern ebenso für die Diagnose von Erkrankungen, so zum Beispiel das Elektrokardiogramm, das Elektroencephalogramm oder das Elektromyogramm.

Die elektrophysiologischen Studien am Riechsystem erstreckten sich, nach den frühen Beobachtungen der elektrischen Begleiterscheinungen an der Riechspäre bei der Geruchsempfindung (64) zunächst auf die vom Bulbus olfactorius ableitbaren Potentiale, da die olfactorischen Endorgane schwer zugänglich und schwer darzustellen sind. ADRIAN (1) beschrieb zuerst 1942 Ableitungen vom Bulbus olfactorius an Säugetieren. OTTOSON (115) entdeckte 1954, daß das langsame Potential des Bulbus im Riechepithel seinen Ursprung hat und veröffentlichte 1956 eine detaillierte Arbeit über die Eigenschaften dieses langsamen Potentials der Riechschleimhaut (116). Dieser Entdeckung wurde große Bedeutung beigemessen, da man hoffte, auf diese Weise dem ungelösten Problem des Empfangsvorganges am Riechepithel auf die Spur zu kommen. Wenn diese Hoffnung auch nicht ganz erfüllt wurde, so scheint diese Arbeit das Interesse an der elektrophysiologischen Geruchsforschung doch beträchtlich gefördert zu haben.

Die Literaturdaten über die wesentlichen Fortschritte der elektrophysiologischen Geruchsforschung in den letzten eineinhalb Jahrzehnten sollen nun besprochen werden. Die verwendeten Quellen beziehen sich auf Versuche an Wirbel-

tieren und stellen auch davon nur eine Auswahl aus der Vielzahl der erschienenen Arbeiten dar.

A. Versuchsmethoden

Wegen der großen Anzahl der angeführten Arbeiten mit jeweils immer etwas anderen Versuchsanordnungen, sollen nur einige grundsätzliche Bemerkungen über die angewandten Methoden gemacht werden.

Die meisten Experimente wurden an Kaninchen und Katzen, an Fröschen, Kröten oder auch an Schildkröten durchgeführt. Man kann zwei Arten von Experimenten unterscheiden:

1) Die akuten Experimente:

Die Tiere wurden entweder narkotisiert (z.B. mit Nembutal, Pentobarbital oder Urethan) oder curarisiert und lokal anaesthetisiert (z.B. mit Lidocain). Das Riechepithel, der Nervus olfactorius und Bulbus olfactorius oder andere Teile des Riechsystems wurden freigelegt und die entsprechenden Elektroden aufgesetzt oder eingestochen. Bei einer anderen Präparationsart, wie sie auch OTTOSON (116) in vielen Experimenten an Fröschen anwendete, wurden die Tiere decapitiert und danach die zu untersuchenden Teile des Riechsystems freigelegt. Derartige Präparate wurden zur längeren Erhaltung beispielsweise in feuchten Kammern mit Ringerlösung getränkter Watte gehalten.

Versuche mit der zuerst beschriebenen Präparation haben gegenüber denen mit decapitierten Tieren den Vorteil, daß die normale Versorgung des Gewebes intakt bleibt. Das gewährleistet eine längere Funktionstüchtigkeit des Präparates und beispielsweise eine raschere Erholung der Riechschleimhautrezeptoren von einem Block durch Überreizung (57).

2) Die chronischen Versuche:

Hierbei setzt man unter Anaesthetie und sterilen Bedingungen Elektroden an verschiedenen Orten des Riechsystems ein und läßt sie einheilen. Erst einige Zeit später erfolgen die eigentlichen Experimente mit den "Verweillelektroden" oder "Dauerelektroden". Bei dieser Methode vermeidet man die Beeinträchtigung der normalen Funktionen im Geruchssinnessystem durch Anaesthetika und Drogen (103).

Das Potential des Riechepithels wurde von OTTOSON mit Agar - AgCl - Ag - Elektroden oder mit Micropipetten abgeleitet, welche mit 3 m-KCl gefüllt waren. Diese wurden der Riechschleimhaut angelegt. Eine zweite indifferente Elektrode war mit der von Ringerlösung durchtränkten Watteunterlage des Präparates (116) oder mit einer Ag-Ag Cl₃-Platte verbunden, auf welcher der Kopf des Tieres lag (57); oder sie war mit dem Bindegewebe des Schädels in Kontakt. Die Schaltungen wurden geerdet. Die Aktivität einzelner Rezeptorzellen leitete GESTELAND (57) mit platinschwarz überzogenen, metallgefüllten Micropipetten ab, die extrazellulär und tangential lagen.

Die Potentiale des Riechnerven wurden mit zwei Elektroden an zwei Stellen eines Nervenastes abgeleitet, die wegen der Kürze des Nerven recht nahe beieinander lagen.

Vom Bulbus wurde mit Metall-Micro-Elektroden aus verschiedenen Schichten abgeleitet. Die Erregungsmuster einzelner Bulbusneurone untersuchte DÖVING (41) mit Wolfram-Microelektroden.

Zur natürlichen Reizung wurden die verschiedenartigsten Geruchssubstanzen angewendet. Die von verschiedenen konzentrierten Lösungen solcher riechender Stoffe ausgehenden riechenden Dämpfe werden mit bestimmten Volumina geruchloser Luft vermischt und auf das Epi-

thel geblasen oder durch eine dicht abschließende Maske oder Atemkammer geleitet und zur natürlichen Einatmung dargeboten. Es erwies sich als außerordentlich schwierig, die Hintergrundluft von jeglicher Geruchsbeimengung zu reinigen. Es wurde auch das Volumen des ausgeblasenen Gemisches, die Dauer seines Austrittes, der Abstand der Austrittsöffnung von der Mucosa, die Temperatur und der Feuchtigkeitsgrad der Mischung kontrolliert.

Verschiedene Teile des Geruchssystems wurden auch mit Wechselströmen oder einzelnen Stromstößen gereizt und die darauffolgenden Entladungen an anderen Orten untersucht.

Die abgeleiteten Potentiale wurden über verschiedenartige Verstärker von Oszillographen aufgezeichnet und auf Filmen festgehalten.

Nach elektrophysiologischen Studien wurden vielfach in histologischen Schnitten die zuvor genau fixierten Elektrodenpositionen aufgesucht und identifiziert.

B. Die Riechschleimhaut

1. Morphologie:

Die Riechschleimhaut ist ein kleiner Teil der Nasenschleimhaut und in Ausdehnung und Form von einer Tierart zur anderen sehr unterschiedlich. Sie liegt etwas abseits vom Hauptluftstrom und hebt sich von der umgebenden respiratorischen Schleimhaut durch ihre gelbliche Färbung ab. Das Riechepithel enthält besondere Zellen, die Rezeptorzellen, welche umgeben sind von Stützzellen und Basalzellen. Da und dort liegen zwischen den Zellen Bowman'sche Drüsen, die in die aufliegende Schleimschicht gelblich pigmentierte Substanzen sezernieren.

Die Rezeptorzelle mit ihren Fortsätzen ist das erste Neuron der Riehbahn. Sie hat lange Dendriten: 6 - 12 Cilien erheben sich kelchblattartig von einem Riechbläschen und Riechstab, die jeweils zum peripheren Ausläufer einer Rezeptorzelle gehören. Diese Cilien ragen in die bedeckende Schleimschicht hinein und haben so Kontakt mit der "Außenwelt". Zentralwärts setzt sich die Zelle als Axon des Nervus olfactorius bis zum Bulbus olfactorius fort und stellt so ein bipolares Neuron dar, das dem Empfang sowohl als auch der Übertragung der erhaltenen Information dient (85, 87).

In einigen älteren Arbeiten wurde von zwei Rezeptortypen berichtet, die sich durch bewegliche und unbewegliche, längere und kürzere Cilien oder durch lange und kurze Zellkörper unterscheiden. Neuere Untersuchungen konnten dies jedoch nicht bestätigen (86). Elektronenmikroskopische Studien ergaben lediglich eine variable Anzahl von Mitochondrien in verschiedenen Rezeptorzellen (87, 51). Nur vom Frosch wird oft berichtet, seine Empfangszellen trügen verschiedenen lange Cilien, was auf Spezies-Unterschiede hindeuten mag.

Von der Schleimhautoberfläche bis zur Einmündung in die Glomeruli des Bulbus olfactorius scheint zwischen den Rezeptoren und auch zwischen deren Axonen keine Verbindung zu bestehen. Man konnte bei mikroskopischen Untersuchungen keine kollateralen Fasern oder Interneurone finden. Es wäre indessen denkbar, daß die nahe beieinanderliegenden apikalen Fortsätze oder die marklosen Axone sich wechselseitig irrenge.

Den heutigen Kenntnissen folgend, vermutet man zumindest einige Rezeptortypen. Eine neue Hypothese besagt, daß eine Rezeptorzelle an der Oberfläche ihrer

Cilien verschieden empfindliche Orte hat, die speziell auf eine oder einige Klassen von Riechsubstanzen ansprechen (57, 105).

Pigmente, die hauptsächlich in den Bowman'schen Drüsen, aber auch in Stützzellen gebildet werden, färben das Riechepithel gelblich. Man vermutete, daß analog zum Auge, diese Substanzen beim Empfangsvorgang mitwirken. Diese Annahme glaubte man dadurch unterstützt, daß in 64 Fällen Anosmie erfolgreich durch Vitamin-A-Injektionen behandelt werden konnte (44). Dagegen ergaben Untersuchungen von JACKSON (70), daß die Riechpigmente Phospholipide, Lecithine und deren Autoxydationsprodukte enthalten, jedoch keine Beziehung zu Carotinoiden haben und daher eine Analogie zum Auge nicht besteht. Zudem widerspricht einer Beteiligung von Pigmenten am Geruchsvorgang die Tatsache, daß auch Albinos, entgegen früheren Behauptungen, einen normal entwickelten Geruchssinn haben (102).

2. Die elektrische Aktivität

a) Das Elektroolfactogramm:

Von der Riechschleimhaut aller bisher untersuchten Tierarten konnten langsame Potentiale abgeleitet werden, wenn ein entsprechender Reiz einwirkt. Dieses Potential variiert über einige Parameter und verursacht im Axon der Rezeptorzelle ein Spitzenpotential. OTTOSON (116) untersuchte diese Schleimhautantwort und bezeichnete sie als Elektro-Olfacto-Gramm. Wenn riechende Substanzen in überschweelliger Intensität auf die olfactorische Mucosa gelangen, entsteht in der Riechschleimhaut ein langsames, negatives, monophasisches Potential als Anzeige der erfolgten Erregung. Es ist nur von der gelblichen Regio olfactoria abzuleiten, was

die frühere Vermutung widerlegt, das Schleimhautpotential sei - zumindest teilweise - auf eine Veränderung des Ruhepotentials von Schleimmembranen zurückzuführen (HERMANN und LUCHSINGER, 1878; BIEDERMANN, 1893).

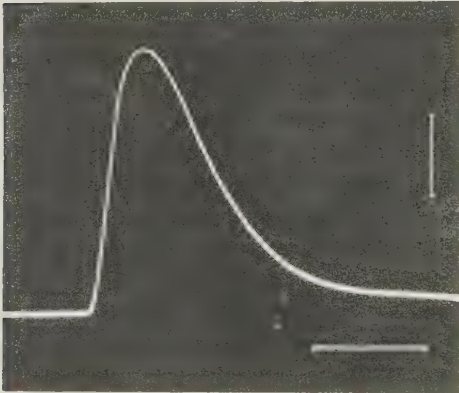


Abb. 1: Antwort des Riechepithels auf Geruchsreizung. Reizsubstanz: Butanol. Volumen des Reizluftstromes 0,5ccm. Vertikale Linie 1 mV. Zeitmarke 2 sec. Der Anstieg der Kurve zeigt die Negativität der aktiven Elektrode an (nach OTTOSON, 1956 (116)).

Die Antworten werden kleiner, je tiefer die ableitende Microelektrode in das Riechepithel versenkt wird. Daher werden die oberflächlich liegenden Strukturen, die Riechhaare, als die Orte des eigentlichen Empfangsvorganges angesehen (116).

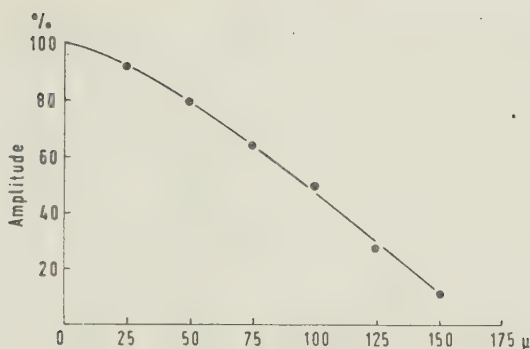


Abb. 2: Das Diagramm zeigt die Beziehung zwischen der Amplitude des langsamen Potentials und dem Abstand von der Oberfläche der Schleimschicht zum Ableitungspunkt im Epithel. Ordinate: Amplitude in Prozent des Potentials von der Oberfläche des Epithels. Abszisse: Abstand in Mikron vom Ableitungspunkt zur Oberfläche der Schleimschicht (nach OTTOSON, 1956 (116)).

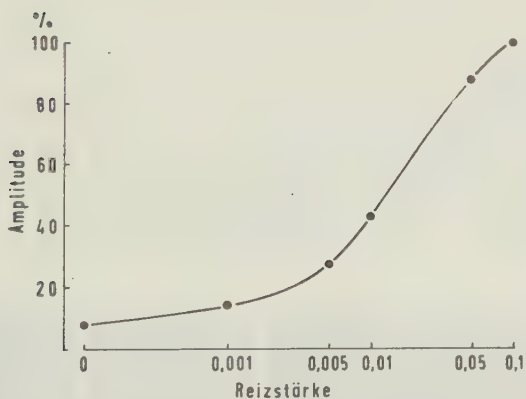


Abb. 3: Beziehung zwischen Amplitude des Potentials und Reizstärke. Ordinate: Amplitude in Prozent der Antwort auf 0,1 M Butanol. Abszisse: Reizstärke, abgestuft durch verschieden konzentrierte Riechsubstanzlösungen; Nullpunkt: gefilterte Luft. Reizmittel: Butanol. Volumen der Reizluft 0,5 ccm (nach OTTOSON, 1956 (116)). ("M" ist die molare Konzentration der Riechsubstanz in der wässrigen Lösung, deren Geruchspartikel in einer konstanten Menge gereinigter Luft verteilt auf das Epithel geblasen werden).

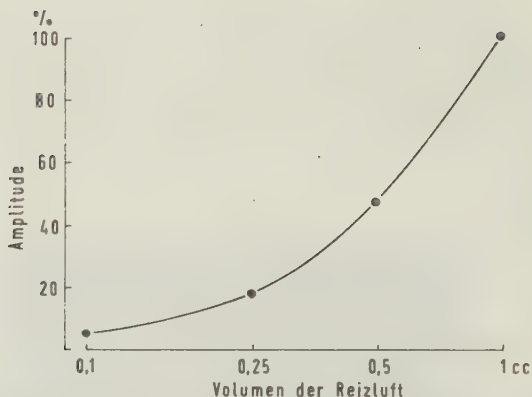


Abb. 4: Beziehung zwischen der Amplitude des Potentials und dem Volumen der Reizluft. Ordinate: Amplitude in Prozent der auf 1 ccm bezogenen Antwort. Abszisse: Volumen der Reizluft. Reiz: 0,01 M Butanol (nach OTTOSON, 1956 (116)).

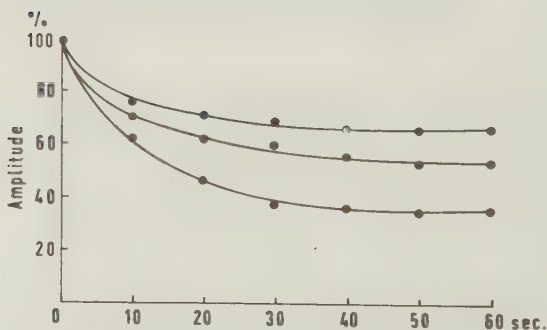


Abb. 5: Die Kurven zeigen die Verkleinerung der Antworten nach wiederholten Reizungen des Epithels mit: 0,001 M (oben), 0,01 M (Mitte) und 0,1 M (unten) Butanol. Reiz-pause: 10 sec. Ordinate: Amplitude der Antwort in Prozent der Amplitude des ersten Potentials. Abszisse: Zeit in sec. Volumen der Luft: 0,5 ccm (nach OTTOSON, 1956 (116)).

Das Potential zeigt bei mittlerer Reizstärke einen steilen Anstieg, dem ein langsamer, exponentieller Abfall folgt. Die Amplitude ist innerhalb gewisser Grenzen dem Logarithmus der Reizintensität proportional. Mit höherer Reizstärke verlängert sich die Dauer der Antwort, der Gipfel wird breiter und der Potentialabfall nimmt mehr Zeit in Anspruch. Hierbei muß vielleicht betont werden, daß die einwirkende Reizstärke nicht allein von der Konzentration eines Riechstoffes in einem geruchlosen Gas bestimmt wird; die auf den Rezeptoren wirksame Intensität kann zum Beispiel durch die Dicke der Schleimschicht, durch Dauer und Menge des Zustromes eines konstanten Luft-Duft-Gemisches (116) oder durch die verschiedene Zugänglichkeit des Sinnesepithels verändert werden (145).

Jedes Sinnesorgan zeigt Adaptationserscheinungen. Man versteht darunter allgemein, daß auf einen andauernden, konstanten Reiz hin die Sinnesempfindung von ihrer anfänglichen Stärke langsam auf einen niederen gleichbleibenden Wert absinkt. Diese verminderte Empfindung bleibt bei Auge und Ohr erhalten, solange nur der Reiz überschwellig ist. Beim Geruchssinn ist es hingegen eine allgemein bekannte Erscheinung, daß die Geruchsempfindung während anhaltender Reizeinwirkung völlig verschwindet. Es stellte sich die Frage, wie und wo diese Auslöschung zustande kommt.

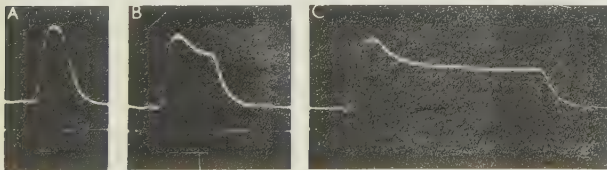


Abb. 6: Adaptation der Riechrezeptoren. Antworten der Riechschleimhaut des Kaninchens auf Reizung mit einem konstanten Strom riechender Luft. Dauer der Reizung: A, 0,5 sec, B, 1 sec., C, 3 sec. Vertikale Linie 1 mV. Zeitmarke 0,5 sec. (nach OTTOSON, 1959 (in 119)).

Während kontinuierlicher Reizung wird eine Antwort des Rezeptorenfeldes hervorgerufen, die vom Gipfel aus zu einer Potentialstufe absinkt, welche für die gesamte Reizdauer beibehalten wird. Die Amplitudenabnahme bis zur konstanten Stufe in Prozent der Gipfelamplitude wächst mit steigender Reizintensität. So beobachtete OTTOSON (116) bei Versuchen mit verschiedenen Butanolkonzentrationen zwischen Gipfel und konstanter Stufe eine Amplitudendifferenz von 30 % bei einem schwachen Reiz, von 50 % bei einem mittleren und bis zu 70 % bei einem starken Reiz. Wird das Epithel wiederholt mit kurzen Pausen gereizt, so sinken die Amplituden der Antworten im Verlauf der ersten drei oder vier Reize fortlaufend immer mehr ab, wobei diese Abnahme bei stärkeren Reizen größer ist. Die folgenden Reize verursachen bei mittleren und niederen Reizkonzentrationen nur noch geringe weitere Verkleinerung der Antworten (116).

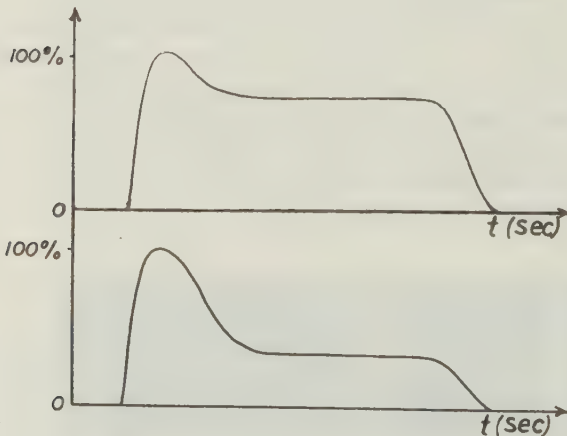


Abb. 7: Die beiden skizzierten Riechschleimhautpotentiale erläutern den unterschiedlichen Amplitudenabfall von der Gipfelamplitude zur konstanten Stufe bei kontinuierlicher Einwirkung eines schwächeren (oben) und eines stärkeren Reizes (unten). Auf der Ordinate sind die Amplituden in Prozent der Gipfelamplitude aufgetragen.

Daraus schließt OTTOSON (116), daß die Geruchsempfänger als langsam adaptierende Endorgane anzusehen sind. Das allgemein beobachtete schnelle Erlahmen und Verschwinden der Geruchsempfindung nach langdauernden oder wiederholten Reizen wird demnach nicht von den Riechrezeptoren verursacht. Die Geruchsadaptation scheint vielmehr auf einer Unterdrückung der induzierten Aktivität durch die restituierte Eigenaktivität des Bulbus oder durch Hemmungseinflüsse in der zentralen Riechbahn zu beruhen (2).

OTTOSON (116) hat bewiesen, daß zur erfolgreichen Geruchsreizung ein direkter Kontakt der Riechteilchen mit dem Sinnesepithel nötig ist. War die Schleimhaut mit einer sehr dünnen Plastik-Membran bedeckt, welche für Infra-Rot-Strahlung durchlässig war, aber eine direkte Berührung der reizenden Riechpartikel verhinderte, dann entstand keine Antwort auf Geruchsreizung. Zugleich war eine Rezeptionstheorie entkräftet, derzufolge die Reize durch Infra-Rot-Strahlung auf die Empfänger übertragen werden sollten.

Nach BEETS (18, 19) bestimmt die Art der Geruchsmoleküle, welche mit ihrer funktionellen Gruppe in biologisch wirksamer Orientierung die Rezeptorenoberfläche treffen, die Art der Empfindung, deren Anzahl die Stärke der Empfindung. Die Teilchen werden adsorbiert (19, 98, 99) und anschließend inaktiviert. Dieser Vorgang der Herauslösung wird gelegentlich mit dem Bild des Potentialabfalls in Verbindung gebracht, während DAVIES (39, 40) glaubt, die Desorption der Moleküle verursache erst die Potentialänderung.

b) On-Off-Effekte:

Bei elektrischen Ableitungen vom Riechepithel wurde vielfach nicht nur die negative "On"-Reaktion beobachtet. Darunter versteht man eine kleine Vorzacke vor

dem Anstieg des eigentlichen Potentials. Mit hochkonzentrierten, organischen Lösungen, mit niedermolekulargewichtigen, aliphatischen Verbindungen oder bestimmten flüchtigen Anaesthetika entstehen zusätzlich negative "Off"-Effekte (105), die manchmal auch alleine auftreten:

TAKAGI et al. (139) glauben, ein "On"-Potential müsse immer entstehen; es komme aber im Falle der flüchtigen Anaesthetika nicht zustande. Erst nach Abklingen der betäubenden Wirkung - d.h. wenn die wirksame Konzentration unterschritten ist - erscheint das "On"-Potential mit einiger Verzögerung nunmehr als "Off"-Potential.

In vielen Versuchen an Fröschen und Kröten beobachteten TAKAGI und SHIBUYA (140) an Microelektroden-Ableitungen vom Riechepithel "On"-, "On-Off"- und "Off"-Effekte, darunter sogar positive "Off"-Effekte. Bemerkenswert schien, daß nahe beieinanderliegende Elektroden im gleichen Versuch verschiedene Effekte zeigten. Da das "Off"-Potential nur bei bestimmten Bedingungen auftritt, wie z.B. mit hohen Konzentrationen flüchtiger Substanzen, liegt die Vermutung nahe, daß es eventuell gar kein physiologisches Potential ist.

Manchmal erscheint vor der Antwort der Schleimhaut eine kleine positive Zacke, ein "On"-Potential mit kleinerer Amplitude und kürzerer Dauer. Man konnte nicht feststellen, ob dies eine vom EOG getrennte Erscheinung ist oder nur mit diesem zusammen auftritt, da es selten allein abzuleiten war. Immer trat es vor dem negativen langsamen Potential auf, wenn eine waserlösliche Reizsubstanz mit niederem Molekulargewicht oder hohem Dampfdruck oder mit diesen beiden Eigenschaften gemeinsam angewandt wurde (58). OTTOSON (116) berichtete schon vorher von diesem positiven "On"-Effekt und fand eine Beziehung zwischen dessen Amplitude und dem Feuchtigkeitsgrad der Reizluft.

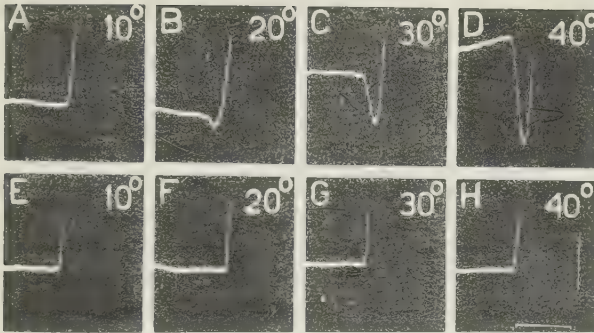


Abb. 8: Die Wirkung von wachsendem Feuchtigkeitsgrad der Reizluft. Ableitungen der Anfangsphase der Reizantworten auf Butanol. Die steigende Feuchtigkeit (A-D) wurde durch Erwärmung der wässrigen Reizsubstanzlösung erreicht. Die Bilder E-H zeigen die gleiche Phase bei entsprechender Temperaturerhöhung und Trockenheit (nach OTTOSON, 1956 (116)).

Er vermutete, daß die positive Zacke durch positiv geladene Wasserteilchen verursacht wird. War das EOG ermüdet oder blockiert, dann konnte das "On"-Potential allein abgeleitet werden, wobei Microelektroden eine Erregung einzelner Rezeptorzellen verzeichnen konnten (SHIBUJA in 105), die vermutlich vom Nervus olfactorius weitergeleitet wird.

c) Ist das EOG Generatorpotential oder Rezeptorpotential?

Ob das Elektroolfactogramm ein Generatorpotential ist, welches die Erregung des Nervus olfactorius und des Bulbus olfactorius auslöst, oder ob es ein Rezeptorpotential darstellt, konnte noch nicht entschieden werden. Zwischen den langsamen Wellen der Schleimhaut und den induzierten Wellen des Bulbus olfactorius beobachteten TAKAGI et al. (139) eine zeitliche Abweichung.

MOZELL (107) fand, daß die langsamen Potentiale vom Riechepithel und die Summationspotentiale des Riechnerven nicht parallel verlaufen; ihre Maxima fallen zeitlich nicht immer zusammen und die Amplituden verhalten sich nicht entsprechend. Die Antworten von Epithel und Nervus olfactorius stehen in keiner linearen Beziehung zueinander, weder was die Reizintensität, noch was das Ausmaß der Luftströmung betrifft.

TAKAGI und YAJIMA (163) durchtrennten bei Fröschen einseitig den Nervus olfactorius, was zu einer schnellen Degeneration der Rezeptorzellen führte. Dies konnte durch das laufend abnehmende Riechschleimhautpotential verfolgt werden, das schließlich völlig verschwand. Histologisch wurde die Zahl der Sinneszellen im Riechepithel als stark vermindert nachgewiesen, während Stütz- und Basalzellen erhalten blieben. Auch die gelbe Pigmentierung war unverändert. Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren, daß die langsamen Potentiale von den Rezeptorzellen ausgehen und das Elektroolfactogramm keine Nebenerscheinung sei, wie vielfach vermutet wurde.

SHIBUYA (136) studierte an der Landschildkröte den Zusammenhang von EOG und Antwort der Geruchsnerven. Nachdem die beiden Potentiale aufgezeichnet waren, wurde kurzzeitig ein kleines Stück adsorbierenden Filterpapiers auf die Riechschleimhaut gelegt, das den Schleim ablöste. Daraufhin verschwand das EOG völlig, während das Biopotential vom Riechnerven unverändert abgeleitet werden konnte; nur erfolgte es rascher als zuvor. Verwendete man anstelle des aufsaugenden Filterpapiers nichtsaugende Plastikstoffe in gleicher Weise, so wurde das langsame Potential der Schleimhaut nicht beeinflusst. Demnach kommt SHIBUYA zu der Ansicht, das langsame Potential des Riechepithels könne nicht als Generatorpotential angesehen werden. Ob dieses negative, monophasische Potential nur eine Ne-

benerscheinung der Rezeptorenerregung ist, bleibt zunächst eine ungelöste Frage.

d) Veränderungen des EOG durch elektrische Reizung des Sinnesepithels:

Schwache Gleichströme, die am Riechepithel von Fröschen angelegt wurden, veränderten das EOG unterschiedlich, je nach Art und Konzentration der Duftstoffe. Der Strom verändert das Ruhepotential der betreffenden Membran und damit deren Erregbarkeit. Diese Veränderung nennt man Elektrotonus und spricht im Bereich der Anode von Anelektrotonus und im Bereich der Kathode von Kathelektrotonus. Bei Geruchsreizung mit Dämpfen von Amylacetat und Terpentinöl vergrößerten sich die Riechschleimhautpotentiale mit zunehmendem Anelektrotonus und wurden kleiner mit wachsendem Kathelektrotonus. Gegensätzlich wurde das EOG auf Verbindungen wie Äthyl- und Propyläther oder Chloroform, als gesättigte Dämpfe dargereicht, beeinflusst. Seine Amplitude wuchs mit zunehmendem Kathelektrotonus und sank mit steigendem Anelektrotonus, bis sie bei einer bestimmten anodischen Stromstärke auf die O-Linie abgesunken war. Bei noch höherer anodischer Stromstärke kehrte die Polarität um und die Amplitude des nunmehr positiven Potentials wurde stetig größer. Die Schleimhautpotentiale auf starke Verdünnung dieser Substanzen wurden durch Elektrotonus in gleicher Weise verändert, wie es für Terpentinöl und Amylacetat beschrieben wurde. Äthyl- und Propyläther oder Chloroform sind Anaesthetika und ein derartiger Versuch kann daher keine normalerweise ablaufenden Vorgänge wiedergeben. Die Verfasser dieser Arbeit, HIGASHINO und TAKAGI (66) glauben, daß diese Erscheinung durch die Konkurrenz zweier Prozesse, eines erregenden und eines hemmenden, entsteht, die von manchen Riechsubstanzen zugleich aber ungleich stark ausgelöst werden.

e) Rezeptorspezifität

Wie verschiedene Gerüche genau unterschieden werden können, ist eine Frage, die schon viele Wissenschaftler beschäftigte. Weiter oben wurde bereits erwähnt, daß sich bei den meisten Tierarten die Rezeptoren morphologisch kaum unterscheiden. Elektronenmikroskopisch konnte nur eine variierende Anzahl von Mitochondrien festgestellt werden.

OTTOSON (116) hatte am Elektroolfactogramm beobachtet, daß die Empfindlichkeit des Epithels für verschiedene Substanzen selektiv herabgesetzt werden kann. Nachdem die Riechschleimhaut durch wiederholte Reize mit einem Geruchsstoff ermüdet war, sprach sie auf eine andere riechende Substanz noch recht gut an. Daher vermutete er, daß es Rezeptoren mit einer spezifischen Empfindlichkeit für bestimmte Substanzen oder Molekül-Konfigurationen gibt.

Ableitungen von Axonen einer oder mehrer Sinneszellen mit Microelektroden ergaben, daß es auf Gerüche einige voneinander abweichende Antworten gibt. So fanden GESTELAND et al. (57) mittels extrazellulär gelagerter Metall-Microelektroden, daß Rezeptoren für eine bestimmte Geruchsklasse stark empfindlich sind und auf einige andere ebenfalls, aber etwas schwächer reagieren.

Wurde bei derartigen Versuchen nacheinander mit verschiedenen Riechstoffen gereizt, so verloren die Rezeptoren ihre Spezifität. Auch SHIBUYA und SHIBUYA (135) berichteten, daß für einen Geruchsstoff typische Erregungsmuster eines Rezeptors verändere sich, nachdem verschiedene andere Gerüche angewendet worden sind oder nur verschiedene Konzentrationen dieses einen Geruchsstoffes. Eine neuere Arbeit von GESTELAND (59) besagt, ein Teil der Rezeptorzellen besitze Eigenaktivität, andere hingegen nicht. Da-

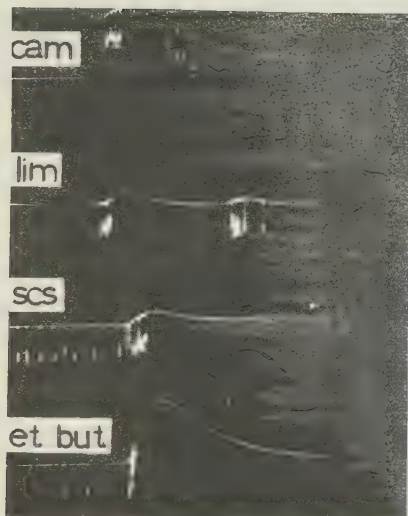


Abb. 9: Eine Rezeptorzelle, die stark auf Kampfer, auf zwei Reize mit Limone oder auf Schwefelkohlenstoff antwortet und schwächer auf Äthylbutyrat. Dauer des abgebildeten Erregungsablaufes: 10 sec. (nach GESTELAND et al., 1963 (57)).

(Erklärung: Die senkrechten Striche geben die Aktionspotentiale der untersuchten Rezeptorzelle wieder. Jede Zelle scheint ein charakteristisches Spitzenpotential mit konstanter Amplitude (Länge des Striches) zu haben. Auch die Spontanentladung der Zelle stellt ein ebensogroßes Potential dar. Die Empfindlichkeit der Zelle auf einen Reiz oder die Stärke der Reizbeantwortung kommt durch die Frequenz dieser Spikes zum Ausdruck. Die Reizschwelle für eine einzelne Einheit ist niedriger als diejenige, die zur Entstehung eines langsamen Riechschleimhautpotentials nötig ist. Dies langsame Potential hängt nicht allein von der Erregung der speziellen, untersuchten Zelle ab, sondern betrifft das ganze Riechepithel und geht von der Gesamtheit der erregten Rezeptorzellen aus. Seine Amplitude ist ein Anzeichen der Reizstärke).

durch könne eine Vielfalt unterschiedlicher Entladungsmuster hervorgerufen werden: Normalerweise ruhige Zellen können bei Geruchsreizung "On"-Effekt, latente Erregung oder "Off"-Potentiale zeigen. Spontan aktive Einheiten können erst gehemmt, dann erregt werden oder zuerst erregt und dann gehemmt oder gar nicht verändert werden. Es gelang GESTELAND, acht verschiedene Rezeptortypen nachzuweisen (54).

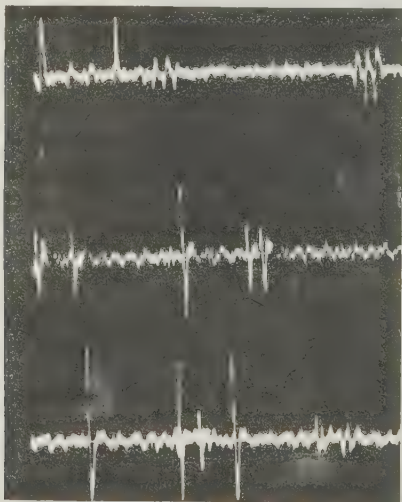


Abb. 10: Ruheentladung von Axonen der Rezeptorzellen. Die Dauer der Entladungsabläufe beträgt 0,5 sec., die größten Spitzenpotentiale haben von einem Gipfel zum anderen eine Amplitude von 0,4 mV (nach GESTELAND et al., 1963 (54)).

Verschieden empfindliche, oder auf verschiedene Substanzen ansprechende Rezeptoren sind in ganz bestimmter Anordnung über die Riechschleimhaut verteilt. Dies zeigte MOZELL (108-111) in Versuchen an *Rana catesbiana*, dessen Riechnerv aus verschiedenen Zweigen besteht. Simultane Ableitung von zwei möglichst weit voneinander entfernt

verlaufenden Zweigen erbrachte verschiedene Entladungsgrößen für jede der verwendeten Riechsubstanzen. Zudem setzten die Antworten in den beiden Zweigen nicht gleichzeitig ein, zeigten also unterschiedliche "Latenzzeit". Das Verhältnis der Amplituden des lateralen zu denen des medialen Zweiges und der Latenzunterschied in den beiden Zweigen zeigte von der Konzentration der Riechsubstanzen wenig Abhängigkeit und ergab auch bei den verschiedenen Versuchstieren gut übereinstimmende Werte für die angewandten Geruchsstoffe. So kann man annehmen, daß diese Werte den Empfang einzelner Geruchsqualitäten charakterisieren. Die räumliche und zeitliche Entschlüsselung ließ zusammen mit physico-chemischen Betrachtungen vermuten, daß die Riechschleimhaut als adsorbierende Membran mit der Säule eines Gaschromatographen vergleichbar ist. Diese Annahme wurde durch die Beobachtung unterstützt, daß sich die Verhältnisse der Muster vom lateralen und medialen Nervenzweig umkehrten, wenn ein Luft-Duft-Gemisch zur inneren Nasenöffnung anstatt zur äußeren eingeblasen wurde, also das Riechepithel in umgekehrter Richtung überstrich.

f) Vomeronasale, trigeminale Rezeptoren

Neben dem olfactorischen gibt es einige andere afferente Systeme, die bei der Geruchsunterscheidung mitwirken können. Viele Tierarten haben ein besonders ausgebildetes vomeronasales Organ. Es wird auch als Jacobson'sches Organ bezeichnet, welches beim Kaninchen zum Beispiel als dünnes, röhrenförmiges Gebilde am Boden der Nasenhöhle liegt. Von seinen etwa 1,6 Millionen Rezeptoren aus verlaufen marklose Fasern in den Vomero-Nasal-Nerven zu beiden Seiten der Nasenscheidewand. Sie durchdringen die Lamina cribriformis und enden in einer kleinen Anschwellung

am aboralen Teil des Bulbus olfactorius, dem sogenannten akzessorischen Bulbus olfactorius. So ähnelt dieses Organ in seinem Aufbau dem Geruchsapparat sehr (5). Die während Geruchsreizung simultan abgeleiteten Antworten vom vomeronasalen und olfactorischen Nerven weichen jedoch deutlich voneinander ab (145).

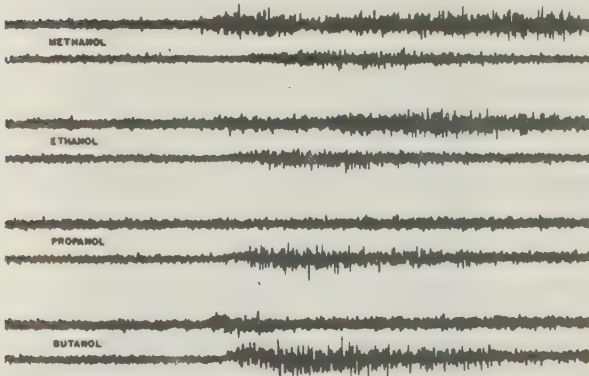


Abb. 11: Vomeronasale (jeweils die obere Spur) und olfactorische Antworten simultan abgeleitet. Die unterschiedliche Natur der Antwort wird deutlich (nach TUCKER, 1963 (146)).

Auch der Nervus trigeminus ist über die Fasern des Nervus ophthalmicus, Nervus nasociliaris, Pars nasalis an den Empfangsvorgängen in der Nasenschleimhaut beteiligt. Vom Nervus ophthalmicus sind auf einen olfactorischen Reiz hin Antworten abzuleiten, welche sich sowohl von den olfactorischen als auch den vomeronasalen unterscheiden (145). Für den Verlauf dieser Potentiale erwies sich nicht nur die

Art der verschiedenen Rezeptoren als verantwortlich. Neben Geruchsqualität, Konzentration des riechenden Stoffes und Ausmaß der Strömung von Luft-Duft-Gemischen spielt die Zugänglichkeit der Rezeptoren eine wichtige Rolle, denn die Riechmoleküle sollen leicht und sicher an die maßgebenden Empfänger gelangen (145). Damit scheint die Beteiligung eines, oder manchmal auch von zwei anderen Empfangseinrichtungen anatomisch und physiologisch bestätigt zu sein.

g) Mechanorezeptoren

Schon 1942 hatte ADRIAN (1) die Möglichkeit erwogen, daß Riechrezeptoren sowohl durch mechanische Reize erregt werden können, als auch durch Geruchspartikel. Später hat er diese Vermutung verworfen und betont, daß nur Riechteilchen die Riechrezeptoren reizen können (3). Er schloß jedoch nicht aus, daß ein starker Luftstrom die Riechhärchen bewegt und damit erregt.

UEKI und DOMINO (147) leiteten mit Dauerelektroden und in "akuten" Experimenten vom Bulbus olfactorius und von zentraler gelegenen Teilen des Riechsystems ab. Dabei stellten sie fest, daß auch geruchsfreie Gase Entladungsmuster hervorriefen, die teilweise synchron mit der Ein- und Ausatmung erfolgten. Nach ihren Beobachtungen wurde die Reizantwort im Bulbus olfactorius merklich verstärkt, wenn die Strömungsgeschwindigkeit des geruchsfreien Trägergases durch vermehrte Zufuhr erhöht, die Riechstoffbeimengung dagegen absolut konstant gehalten wurde. Daher schlossen die Autoren auf eine mechanische Komponente bei der Riechfunktion.

Es ist allerdings außerordentlich schwierig, Luft so zu reinigen, daß eine Reizung der Riechrezeptoren ausgeschlossen werden kann. So beruhen die oben genannten Erscheinungen wahrscheinlich doch auf einer Geruchsreizung, denn bei Versuchen mit wirklich weitestgehend gereinigter Luft (62, 105) verminderten sich die als mechanorezeptorisch betrachteten Anzeichen.

In Versuchen an Goldfischen leiteten NANBA et al. (112) die Aktivität von verschiedenen Einzelfasern des lateralen Riechtraktes ab und stellten fest, daß Turbulenzänderungen des Reizluftzustromes, also mechanische Einflüsse, die Adaptationswirkung auf einen kontinuierlichen Geruchsreiz unterdrücken. Das läßt einen Mechanismus vermuten, der Tieren erlaubt, durch "Schnüffeln" der Adaptation entgegenzuwirken und damit hilft eine Nahrungsquelle zu finden.

h) Die Entstehung des Spike im Axon der Sinneszelle

Zu dem ungelösten Problem des eigentlichen Empfangsvorganges an den Rezeptoren gesellt sich die weitere Frage, wie aus der Rezeptorenerregung das Aktionspotential des Nervus olfactorius entsteht.

TAKAGI und WYSE (144) glauben, die positive "On-" Reaktion sei durch Einströmen von Chlorionen ausgelöst, das negative EOG sei mit dem Einströmen von Natriumionen verbunden.

GESTELAND (58, 59) entwickelte die Vorstellung von einem zumindest zweiteiligen Mechanismus zur Erzeugung des Nervenimpulses. Derzufolge sollen einige Rezeptorzellen zu einer Gleichgewichtsspannung aktiv "verklammert" sein, die ihrerseits über einen Nebenschluß mit dem Ruhepotential im Ionengleichgewicht steht; dies könne mit einer veränderten Permeabilität für Chlor- oder Kalium-Ionen zusammenhängen.

Andere Rezeptorzellen würden dagegen von dem einwirkenden Reiz depolarisiert, was durch Einstromen von Na-Ionen hervorgerufen würde.

OTTOSON (119) schließt aus der Tatsache, daß gegenläufige Reizung des Nerven das vom Epithel abzuleitende Potential nicht angreift, die Rezeptormembran und der Rezeptorzellkörper würden nicht an der Impulserzeugung teilnehmen. Der Nervenimpuls entstehe vielmehr durch elektrotonische Ausbreitung der Membranpotentialänderung vom Sinneszellkörper her.

C. Der Nervus olfactorius

1. Morphologie

Die Axone der Rezeptorzellen verlaufen als marklose, außerordentlich dünne Fasern von $0,2 \mu$ Durchmesser eng zu Bündeln gepackt zentralwärts. Sie sind zu einigen hundert vom Fortsatz einer Schwann'schen Zelle, dem Mesaxon, zu einem Strang zusammengefaßt. Das steht im Kontrast zu allen anderen Nerven, wo jede marklose Faser ein eigenes Mesaxon besitzt. Alle Bündel oder Fila olfactoria einer Körperseite ergeben zusammen den Nervus olfactorius, der die Lamina cribriformis durchdringt und auf seinem Weg bis zum Bulbus olfactorius derart organisiert bleibt. (87)

2. Elektrophysiologische Erscheinungen

Da marklose und extrem dünne Fasern eine kleine Leitungsgeschwindigkeit haben, war es auch an den meist sehr kurzen Riechnerven möglich, von zwei notwendigerweise sehr nahe beieinanderliegenden Elektroden adaequate Ableitungen zu erhalten. Mit dieser Technik verglich TUCKER (145) in zahlreichen Experimenten olfactorische, vomeronasale und trigeminale Ant-

worten (s.o.).

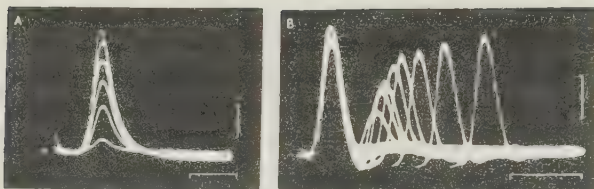


Abb. 12: Aktionspotential des Riechnerven vom Frosch.

- A: Überlagerte Ableitungen von Antworten auf elektrische Reizung steigender Stärke. Vertikale Linie 0,5 mV. Zeitmarke: 50 msec.
- B: Überlagerte Ableitungen, welche die relative Refraktärperiode des Riechnerven zeigen. Vertikale Linie 200 μ V. Zeitmarke: 100 msec. (nach OTTOSON, 1959 (118)).

Nervenpotentiale entstehen allgemein durch Veränderung des Ruhemembranpotentials. Ein "Reiz" senkt dieses Ruhepotential um einen gewissen Betrag. Wird ein bestimmter Wert des Potentials unterschritten, dann erfolgt eine weitere, aktive, lawinenartige Depolarisation, die eigentliche "Erregung". Dabei tritt eine Permeabilitätsänderung der Nervenmembran ein, die das Einstromen von Na^+ -Ionen in das zuvor negative Nerveninnere ermöglicht und nun zu einer Potentialumkehr führt. Diese Veränderung ist das Aktionspotential und wird als Aktionsstrom fortgeleitet. In welcher Weise das Aktionspotential in den Fila olfactoria, der Erregung der Sinneszellen folgend, ausgelöst wird, ist noch nicht geklärt.

MOZELL (108-111) zeichnete von lateral und medial verlaufenden Riechnervenzweigen simultan die Antworten auf einige Geruchsstoffe auf und schloß daraus auf eine räumliche und zeitliche Verteilung der Rezeptorener-

regung (s.o.).

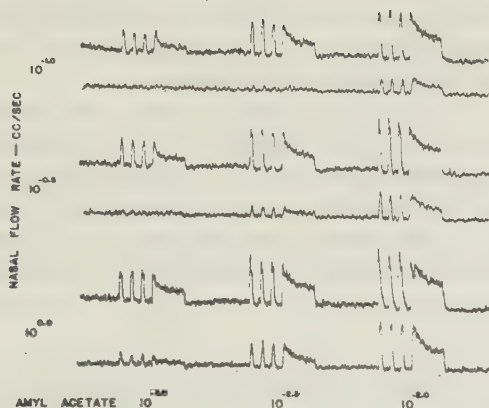


Abb. 13: Vergleich der integrierten, olfaktorischen Antworten, die gleichzeitig von zwei Nervenzweigen abgeleitet werden, bei wechselndem Reizluftstrom und wechselnder Konzentration vom Amylacetat. Die Konzentrations-einheit war die Sättigung bei 20°C. Der aufgezeichnete Erregungsablauf erstreckt sich über 1 Minute. Die Geruchsreize wirkten 3mal jeweils 5 sec. mit 15 sec. Unterbrechung ein (nach TUCKER, 1963 (146)).

Schon seitdem ADRIAN (6) feststellte, daß wasserlösliche Substanzen eine niedrigere Schwelle im anterioren Bulbusteil haben, lipoidlösliche dagegen im posterioren, vermutete man eine räumliche Verteilung der Reizstoffe beziehungsweise deren Wirksamkeit je nach dem Geruchstyp.

MOZELL und PRAFFMANN (106) verfolgten diese Beobachtungen weiter. Die von je einem wasserlöslichen und lipoidlöslichen Riechstoff ausgelöste durchschnittliche Aktivität an verschiedenen Orten des Bulbus olfactorius leiteten sie ab. Das Verhältnis der Antwortgrößen auf Amylacetat zu denen auf Heptan für jede

Elektrodenposition ergab im mehr rostral liegenden Gebiet einen wesentlich höheren Wert. Bemerkenswerte Raum-Zeit-Unterschiede auf verschiedene Gerüche hin zeigten MOULTON und BEIDLER (104) an chronisch präparierten Kaninchen mit zahlreichen Elektroden und elektronischer Mittelwertsbestimmung.

PHILLIPS und MICHELS (123) wandten eine Geruchsklassifizierung an, die durch psychophysische Untersuchungen am Menschen gewonnen worden war. Vertreter einiger solcher Klassen erhöhten die Aktivität mehrerer Einheiten im vorderen Bulbusteil und setzten im aboralen Teil die Aktivität herab. Riechsubstanzen aus anderen Klassen hingegen erhöhten die Aktivität im hinteren Bulbusanteil.

All das sind Anzeichen einer räumlichen Projektion des Riechepithels auf den Bulbus. Axone von Rezeptorzellen gleicher spezifischer Empfindlichkeit treffen möglicherweise in entsprechenden Glomeruli des Bulbus olfactorius zusammen.

D. Der Bulbus olfactorius

1. Morphologie

Mit dem Bulbus olfactorius beginnt das Riechhirn, dessen Teile sich durch den besonderen, urtümlichen Bau der Riechrinde von den anderen Gebieten der Großhirnrinde unterscheiden. Die Riechrinde, auch Allocortex genannt, besteht aus nur wenigen - meist zwei - Ganglienzellschichten, während die übrige Großhirnrinde, der Isocortex, aus sechs bis sieben solcher Zellschichten aufgebaut ist. Die Baumerkmale des Allocortex besitzen: Bulbus und Tractus olfactorius, Striae olfactoriae, Substantia perforata anterior, Indusium griseum, Striae longitudinales corporis callosi, Gyrus dentatus und Hippocampus.

Von den Rezeptorzellen - sie werden beim Kaninchen auf etwa 50 Millionen auf jeder Seite geschätzt - verlaufen die olfactorischen Fasern, jede für sich, ungeteilt und ohne Kollaterale abzugeben, zum Bulbus olfactorius. Sie enden in vergleichbar wenigen, nämlich etwa 1900 Glomeruli, in denen sie sich verzweigen und wo sie umgeschaltet werden. Das Axon jedes einzelnen Rezeptors endet in nur einem Glomerulus; jeder Glomerulus erhält seinerseits Impulse von vielen Rezeptoren aus einem bestimmten Rezeptorenfeld. Er besteht aus ankommenden Axon-End-Fortsätzen und apikalen Dendriten mehrerer Mitral- und Büschelzellen der tiefergelegenen Region. Beim Kaninchen erhält der Glomerulus Impulse von etwa 26 000 Sinneszellen und leitet sie weiter an 24 Mitralzellen und 68 Büschelzellen (7, 87).

Ähnlich wie oben beschrieben ist die Anordnung bei allen Wirbeltieren und sie variiert auch nur wenig von einer Tierklasse zur anderen. Bei der langen Entwicklung vom Fisch zum Säugetier und zum Menschen hat sich dieses phylogenetisch alte Sinnesorgan anscheinend kaum verändert (8).

Jeder Glomerulus ist von verschiedenen vielen Periglomerularzellen umgeben, die kurze Axone und Dendriten haben. Diese verbinden möglicherweise die Glomeruli miteinander. In einer äußeren plexiformen Schicht zwischen den Glomeruli und den tiefer liegenden großen Mitralzellen findet man die Zellkörper der kleineren Büschelzellen. In dieser Schicht schalten vermutlich rückläufige Kollaterale der Büschel- und Mitralzellen-Fortsätze auf andere sekundäre dendritische Fasern um. Auf diese sekundären Dendriten schalten, wie die verschiedensten extra-bulbären afferenten Fasern, auch die Axone der Körnerzellen um, deren Zellkörper in der periventriculären Zone inmitten des Bulbus liegen. Bei höheren Vertebraten -

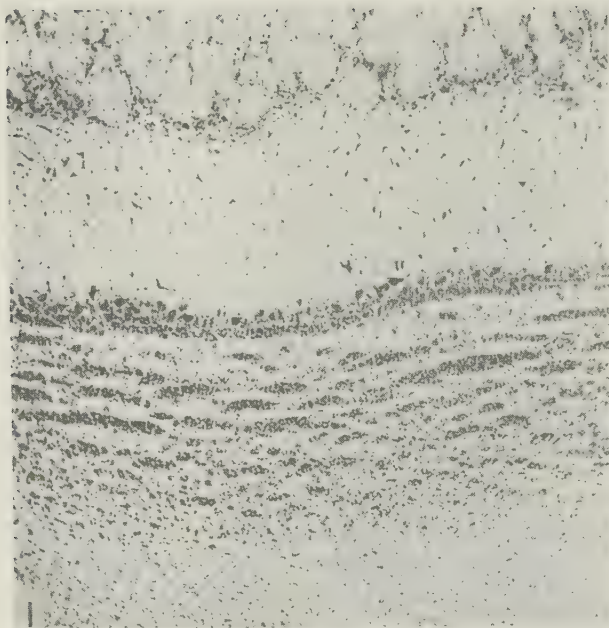


Abb. 14: Frontalschnitt durch die äußeren Schichten des Bulbus olfactorius. Nissel-Färbung. Von oben nach unten sieht man die glomeruläre Schicht, die äußere plexiforme Schicht, die Schicht der Mitralzellen und die Schicht der Körnerzellen (nach ALLISON, 1949 (7)).

mit Ausnahme des Menschen - haben die Mitral- und Büschelzellen nur einen endständigen Hauptdendriten, während sie bei niedrigeren Tierformen apikale Dendriten zu mehreren Glomeruli senden (8). Unterhalb der Mitralzellen befindet sich eine innere vielgestaltige Schicht, die hauptsächlich die Axone der Büschel- und Mitralzellen umschließt, welche den Bulbus olfactorius verlassen. Rückläufige Kollaterale dieser Axone kehren

in die äußere plexiforme Schicht und in das Gebiet um die Glomeruli zurück. Auch die Fortsätze der Körnerzellen verlaufen zur äußeren plexiformen Schicht. Die tiefste Schicht bilden die Synapsen zwischen Axonästen der Mitral- und Büschelzellen und den Körnerzellen. Wie schon erwähnt, senden die Körnerzellen die meisten ihrer Axone zu sekundären Dendriten von Mitral- und Büschelzellen zurück und einige verlaufen zu den Glomeruli. Diese komplizierte Struktur erhält außer über die Kollateralen der gleichseitigen Mitralzellen - und eventuell auch von Büschelzellen - Impulse vom gegenseitigen Bulbus über den Limbus rostralis der Commissura anterior (8). Alle bulbären Schichten - ausgenommen die periventriculäre Zone - degenerieren deutlich, nachdem der Riechnerv durchgeschnitten oder die Riechschleimhaut zerstört wurde (92).

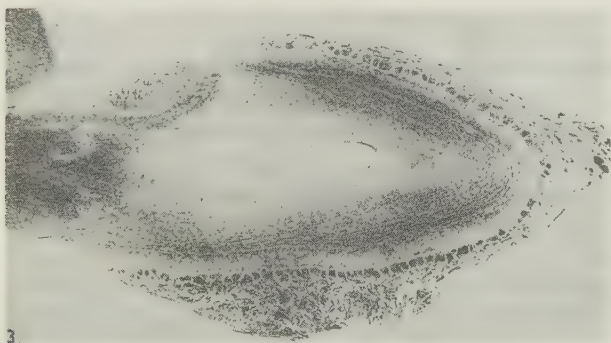


Abb. 15: Sagittalschnitt durch die Mitte des Bulbus olfactorius. Protargol, 20-fach. An der Oberfläche des Bulbus sieht man den Plexus intricatus, der von den Nervenfasern gebildet wird. Tiefer liegt eine Einzelschicht von Glomeruli. Noch tiefer befinden sich die äußere plexiforme Schicht und die Körnerzellschicht. Im Zentrum des Bulbus sieht man den olfactorischen Ventrikel. Links oben liegt der akzessorische Bulbus olfactorius. Beachte das Fehlen glomerulärer Einheiten in dieser Struktur (nach ALLISON, 1949 (7)).

Die Axone der Mitral- und Büschelzellen erhalten schließlich Markscheiden und verlassen den Bulbus olfactorius als Traktus olfactorius, der sich in laterale und mediale Striae aufteilt. Über Ursprung und Endigung der medialen Striae herrscht keine einheitliche Ansicht. Man vermutet, daß sie mit dem vorderen Riechkern zusammenhängen, der in den tieferen Bulbusregionen beginnt, von mehreren kleinen Kernen umgeben ist und sich bei den meisten Spezies zentralwärts ausdehnt (83, 151).

2. Elektrophysiologie des Bulbus olfactorius

Mit der Ableitung der elektrischen Aktivität vom Bulbus olfactorius der Säugetiere begann die elektrophysiologische Erforschung des Geruchssinnesorgans. ADRIAN berichtete 1942 zuerst von derartigen Versuchen. In den folgenden Jahren wurden die Methoden und Versuchsanordnungen stark verfeinert und man erhielt eine Reihe von Einzelbeobachtungen über die Erregungsvorgänge, deren Beurteilung unter den überholten morphologischen Vorstellungen litt, die zu den neuen Erkenntnissen über die Funktion nicht mehr passen wollten.

Die unterschiedlichsten Formen der Aktivität, die durch natürliche oder künstliche Reizung der Bulbusneurone hervorzurufen sind, wurden über Microelektroden aufgezeichnet und verglichen. In vielen Versuchen ist man auf komplizierte Rückkopplungskreise gestoßen und entdeckte zahlreiche Hemmungsschleifen, die von einem Punkt aus viele andere Stellen beeinflussen. Und allmählich beginnt man zu verstehen, wie das verfilzte olfaktorische Netzwerk arbeitet und eine Unterscheidung von Geruchsqualität und Intensität gestattet.

a) Die Potentiale des Bulbus olfactorius

Mit besonderen Elektroden und Verstärkern können vom Bulbus olfactorius verschiedene Wellenformen abgeleitet werden, je nachdem, ob Geruchsstoffe auf das Riechepithel einwirken und je nach der Elektrodenposition. Wenn an seiner Oberfläche Elektroden anliegen, so ist von jedem normalen olfactorischen Bulbus eine unregelmäßige Eigenaktivität abzuleiten, die auch dann anhält, wenn der Bulbus von allen anderen Teilen des Nervensystems völlig abgetrennt ist (2). Der Spontarrhythmus hat meist hohe Frequenzen (um 100/sec.) und gibt vermutlich Entladungen der Körnerzellschicht wieder (16, 114). Auch die Mitralzellen entladen sich spontan, was möglicherweise zur abgeleiteten Aktivität beiträgt.

Wirkt ein Geruchsreiz auf das Rezeptorenfeld ein, dann sind vom Bulbus langsame Potentiale abzuleiten, die genau dem Respirationsrhythmus entsprechen. Ihnen überlagert verlaufen schnellere, regelmäßige, sinusähnliche Wellen, deren Verlauf in enger Beziehung zur Dauer und Amplitude der langsamen Wellen stehen (54). Das langsame, anhaltende Potential eilt der überlagerten, induzierten Welle um 20 - 30 Millisekunden voraus (88), und kann sie sogar überdauern. Liegt die Elektrode während einer Geruchsreizung nahe oder innerhalb einer Mitralzelle, so werden viele Spitzenpotentiale aufgezeichnet, die in geringerem Ausmaß auch bei der normalen Inspiration auftreten (2).

In Versuchen an Fröschen fand OTTOSON (117), daß die bei olfactorischer Reizung ausgelösten langsamen Potentiale des Bulbus sehr getreu die Schwingungen des Elektroolfactogrammes wiedergeben. Auch vom durchschnittenen Nervus olfactorius ließen sich die

gleichen langsamen Wellen wie vom Riechepithel ableiten. Wenn die Blutzirkulation unterbrochen wurde, blieb das EOG und das Nervenpotential praktisch unverändert, während im Bulbus olfactorius zunächst die induzierten Wellen und schließlich auch die langsamen Potentiale verschwanden. Gegenläufige Reizung im zweiten Neuron, die dessen Aktivität blockiert, ließ wohl die aufgesetzten induzierten Wellen verschwinden, veränderte jedoch die langsame bulbäre Welle nicht (117).

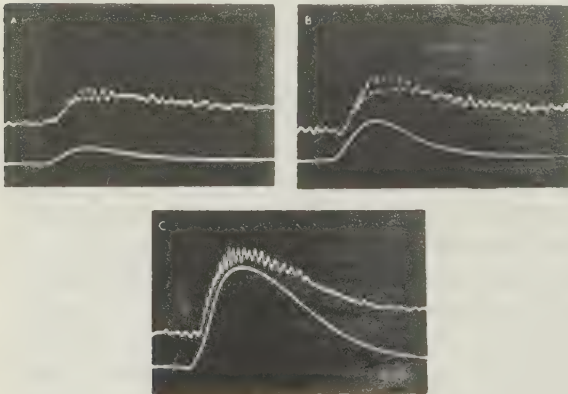


Abb. 16: Simultane Ableitungen des Elektro-Olfactogrammes und der Bulbusantwort. Vertikale Linien 1 mV. Zeitmarke 1 sec. (nach OTTON, 1959c (118)).

Dies und die bereits erwähnte Beobachtung, daß die langsame Welle der induzierten Aktivität um 20 - 30 msec. vorausseilt, spricht für ein Bestehen des langsamen bulbären Potentials schon vor der glomerulären Synapse (88). Zudem zeigt die langsame Welle bei elektrischer Reizung keine echte Refraktärperiode und summiert nach wiederholten Stromstößen. Dagegen können sekundäre Bulbuselemente nicht folgen, wenn

mehr als ein Reiz in der Sekunde vom Nervus olfactorius her zufließt (114, 154).

MOULTON fand, daß die simultan abgeleiteten Entladungen zahlreicher sekundärer Neurone mit der summierten Riechnervenaktivität in enger Beziehung stehen. Wenn man nicht gerade hohe Konzentrationen gewisser flüchtiger Verbindungen anwendet, welche die Aktivität der Bulbuselemente unterdrücken, kann demnach die Erregungsfortleitung von der Peripherie bis über die erste Synapse verfolgt werden (103). Die spezifische Empfindlichkeit einzelner Gebiete des Rezeptorenfeldes wird gleichförmig auf den Bulbus projiziert, so daß, wie die Rezeptoren, auch die zugehörigen Bulbuselemente selektiv durch bestimmte Gerüche erregt werden. Zwei Reizmittel, von denen das eine vorzugsweise im dorsalen, das andere im ventralen Bulbusanteil Erregung verursacht, können langsame Potentiale von entgegengesetzter Polarität hervorrufen, weswegen man von einer scheinbaren Dipol-Wirkung spricht (105). Diese Beobachtung bestärkt die Vermutung, daß Geruchsunterscheidung, zumindest teilweise auf räumlicher Verteilung der Aktivität beruht.

b) Die induzierten Wellen

Streicht eine Riechsubstanz über das olfactorische Sinnesepithel, so zeigt sich an manchen Stellen des Bulbus eine sinusähnliche Welle mit hoher Amplitude, die langsamer als die Spontanentladung verläuft. Ihre Form wechselt mit der Elektrodenlage und von einer Tierart zur anderen. Eine sehr geringe Reizintensität reicht aus, um derartige Wellen zu induzieren. Während bei Mikrosmaten normale Zimmerluft nicht genügt (49, 132), um sie auszulösen, sind beim Makrosmaten auch bei normaler Umgebungsluft eigentlich immer induzierte Wellen anzutreffen. Niedere und

mittlere Intensitäten der meisten Geruchsstoffe verursachen Erregungssalven, wogegen gewisse starke Gerüche oder hochkonzentrierte schwächere Riechstoffe jede Aktivität herabdrücken können (41, 67, 132). Diese Erscheinung wurde durch chronische und akute Versuche mit kontrolliertem Geruchszustrom als eine normale Eigenschaft des Geruchssystems bestätigt (25, 103).

Liegen mehrere Elektroden an verschiedenen Stellen des Bulbus, so werden bei olfactorischer Reizung gleichzeitig Erregungsmuster aufgezeichnet, die in Phase und Frequenz voneinander abweichen.

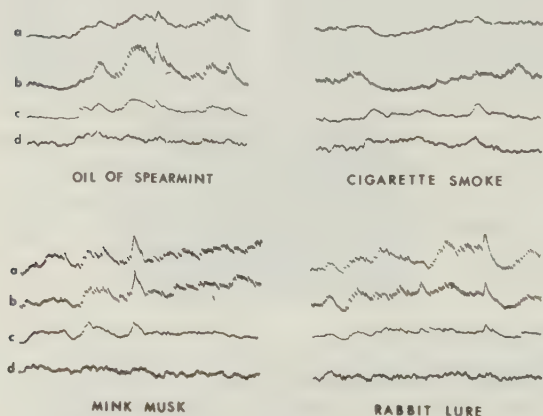


Abb. 17: Summierte Antworten auf Gerüche, abgeleitet von drei Orten im Bulbus und einer Stelle des Nervus ethmoidalis (nach MOULTON, 1963 (103)).

Durch genaue Position der Elektroden spitzen kann man nach BOUDREAU (25) durchaus ähnlich aktive Gebiete auffinden. Er beschreibt ein Verfahren, bei dem der laterale Traktus gereizt und das erzeugte Potential

zugleich mit einer Elektrode abgeleitet wird, deren Lage man so lange verändert, bis ein geeignetes, einer anderen Antwort ähnliches Muster erscheint.

An Kaninchen mit zahlreichen Dauerelektroden beobachtete MOULTON (103), daß die normale Antwort auf Riechreize aus kurzen Potentialsalven besteht, unterbrochen von kurzen Pausen; dies trifft sogar dann noch zu, wenn die Bulbi vom Gehirn völlig abgetrennt sind.

Zu Beginn des Entladungsausbruches zeigt die induzierte Aktivität eine höhere Frequenz als gegen Ende (2, 67, 103, 142). In tieferer Narkose verlangsamt sich die Antwort (2).

Wie ADRIAN (4) schon viel früher einmal angedeutet hatte, behaupteten HUGHES und MAZUROWSKI (67), sie könnten anhand der Spitzenfrequenzen von Erregungssalven auf die auslösende Geruchssubstanz schließen. Auch die Frequenzen unterhalb der Spitze dienten der Bestimmung vieler Reizstoffe (68). Die allgemeine Gültigkeit dieser Beobachtung scheint jedoch fraglich, in anbetracht der Aktivitätsänderungen durch wechselnde Geruchskonzentrationen und Elektrodenlagen und durch sehr individuell einwirkende zentrifugale Einflüsse.

Wie die induzierten Wellen entstehen, ist noch nicht erkannt worden. Möglicherweise gehen sie von einer der vielen Rückkopplungsschleifen aus. BAUMGARTEN, GREEN und MANCIA (16) konnten zwei Entstehungsgebiete nachweisen, die über und unter der Mitralzellschicht liegen und deren Aktivität um 180° phasenverschoben ist. Sie fanden zudem, daß die verschiedenartigen Zellen des Bulbus olfactorius meist synchron mit den induzierten Wellen und besonders mit dem negativ verlaufenden Potentialanteil in Erregung geraten. Da zwischen Oberfläche und tieferen Schichten eine Phasenverschiebung von 180° besteht, entladen sich Mitralzellen und Körnerzellen zeitlich versetzt. Was

diese Erscheinung zu bedeuten hat, ist noch unklar.

c) Die Erregung der Bulbusneurone und ihre intrabulbären Verbindungen und Hemmungsschleifen

Viele Experimente, bei denen verschiedene Teile des Riechsystems elektrisch gereizt und die erzeugten Entladungen aus den unterschiedlichen Schichten des Bulbus abgeleitet werden, ergaben ein ungefähres Bild, wie die verschiedenartigen Zellen miteinander verknüpft sind (16, 61, 114, 123, 133, 157, 159). Mit Hilfe von Geruchsreizen wurden die Eigenschaften und Erregungsmuster einzelner Neurone verglichen (41, 89, 134, 149).

Durch histologische und physiologische Studien war folgendes Bild von der Auslösung der Bulbusaktivität durch die Reizung des Nervus olfactorius entstanden:

Den Aktionspotentialen der Fila olfactoria folgen die als langsame Potentiale erscheinenden praesynaptischen Erregungen in den Glomeruli. Die Glomeruli geben die Aktivität abwechselnd an die apikalen Dendriten der Mitral- und Büschelzellen weiter, oder auch an beide. Kollaterale der Mitralzellaxone - und vielleicht auch der Büschelzellaxone - erreichen die Körnerzellen und erregen diese. Fortsätze der Körnerzellen verlaufen zurück zur äußeren plexiformen Schicht zwischen den Glomeruli und den Mitralzellen und verursachen Hyperpolarisation und Hemmung der Mitralzellen (150).

Die Hemmungsvorgänge wurden von vielen Wissenschaftlern studiert, indem sie den lateralen oder medialen Riechtrakt elektrisch reizten und die erzeugten Entladungen an verschiedenen Bulbus-Orten ableiteten. Mit dem Tractus lateralis werden die Mitralzellaxone antidrom gereizt. Da die Mitralzellen jedoch rückläufige Kollaterale haben, die ihrerseits mit den Dendriten anderer

Mitralzellen in Verbindung stehen, werden Mitralzellen auch orthodrom erregt und es ergibt sich eine polyphasische Reaktion (76). Jeder antidrome Reiz des Tractus olfactorius lateralis hemmt die Spontanaktivität vieler bulbärer Neurone. Wiederholte Reizung führt zur völligen Hemmung der meisten spontan-aktiven Zellen im Bulbus und verhindert die antidromische Aktivität der Mitralzellen (61).

Intrazelluläre Ableitung von den Mitralzellen ergab bei Einzelreizen auf den Seitenstrang ein antidrom ausgelöstes Aktionspotential. Darauf folgte eine länger andauernde Hyperpolarisation, welche, nach Ansicht von YAMAMOTO et al. (159), wahrscheinlich das über rückläufige Kollaterale der Mitralzellen vermittelte hemmende, postsynaptische Potential darstellt. Sie glauben, daß die rückläufigen Mitralzellkollateralen über Zwischenneurone ihren Hemmungseffekt ausüben. von BAUMGARTEN et al. (17) kamen dagegen zu der Ansicht, daß die Hemmung direkt durch Mitralaxonkollaterale ohne Zwischenneurone übermittelt wird.

Ein zweites Hemmungssystem tritt durch elektrische Reizung der Commissura anterior in Erscheinung. Ein derartiger Reiz unterbricht die Spontanaktivität der meisten Mitral-, Büschel- und Körnerzellen (17). Die Spikeproduktion der Mitralzellen wird gehemmt (159). In der Commissur verlaufen Büschelzellaxone des einen Bulbus, die vermutlich mit der Körnerzellschicht des contralateralen Bulbus in Verbindung stehen. Erregt man mit einem schwachen Geruchsreiz die Rezeptoren der einen Seite, so ist aus dem zugehörigen Bulbus eine Aktivität abzuleiten, die bei stärkerer olfaktorischer Reizung der Gegenseite unterdrückt wird (76). Auch MANCIA, von BAUMGARTEN und GREEN beschrieben 1962 Fasern aus dem contralateralen Bulbus ol-

factorius mit depressiver Wirkung (89).

Elektrophysiologische Studien verbunden mit fortschreitender Isolierung von Teilen des Geruchssystems konnten viele hemmende Zentren zeigen, welche die Bulbusaktivität normalerweise tonisch und phasisch beeinflussen. Demnach gehen Hemmungswirkungen aus vom contralateralen Bulbus olfactorius und von der contralateralen Hemisphäre durch die vordere Commissur, von der gleichseitigen Hemisphäre durch den lateralen Riechtrakt und von Zellen in diesem Trakt selbst (29). Es wird vermutet, daß die Hemmungsmechanismen entweder zu einer verfeinerten Geruchsempfindung beitragen oder die Erregung verlängern, damit die Information ungehindert weitergeleitet werden kann.

d) Die Spezifität von Bulbusneuronen

Die Antworten einzelner Bulbusneurone während der natürlichen Reizung mit Riechsubstanzen wurden vielfach untersucht und verglichen. Da, wie schon erwähnt, verschiedene Orte unterschiedlich erregt werden, wurde untersucht, ob auch wechselnde Substanzen die Neuronenerregung verändern. ADRIAN (6) berichtete zuerst, daß auch sehr nahe beieinander liegende Microelektroden ganz unterschiedliche Reaktionen auf Gerüche aufzeichneten.

WALSH (149) teilte Neuronen in drei Gruppen ein, je nachdem, ob ihre Aktivität auf einen Reiz hin anstieg, absank oder unverändert blieb. MANCIA et al. (89) und DÖVING (40) beobachteten an curarisierten Tieren, daß nur die spontane Zellaktivität durch Riechsubstanzen modifiziert werden kann, während SHIBUYA und TAKAGI (134) auch normalerweise stille Einheiten entdecken konnten, die auf einen olfactorischen Reiz hin aktiv wurden. Dabei muß in Betracht gezogen werden, daß Drogen und Anaesthetika die Eigenschaften des Systems

teilweise verändern können.

In einer neueren Arbeit leiteten NANBA et al. (112) die Erregungsmuster einzelner Mitralzellaxone von un-narkotisierten decerebrierten Goldfischen bei Reizung mit verschiedenen Geruchsstoffen ab. Sie fanden spontanaktive Zellen, deren Aktivität durch den einwirkenden Geruchsreiz entweder gefördert oder gehemmt oder gar nicht verändert wurde und entdeckten auch Einheiten ohne Eigenaktivität, die auf einen Reiz hin aktiv wurden. Verschiedene Gerüche erzeugten in einer Faser unterschiedliche Muster (zeitliche Codierung), auf den gleichen Geruchsreiz antworteten verschiedene Fasern unterschiedlich (räumliche Codierung). Von der Mehrzahl der Fasern wurden rhythmische Salven von Einzelaktionspotentialen abgeleitet. Diese rhythmische Aktivität blieb bestehen, nachdem das zentrale Ende des Riechtraktes durchtrennt worden war.

Wie zuvor beim Epithel fanden SHIBUYA und TAKAGI (134) auch "On"-, "On-Off" - und "Off"-Effekte sowie einige Variationen dieser Erscheinung im Bulbus als Eigenheit einzelner Zellen. Sie glaubten, jede Bulbuszelle könne nur durch eine ganz bestimmte Geruchssubstanz erregt werden. Dagegen berichteten SEM-JACOBSEN (132) und MANCIA, GREEN und von BAUMGARTEN (89), daß verschiedene Riechstoffe dieselben bulbären Einheiten zu sehr unterschiedlichen Antworten anregen können. Eine Zelle wird durch eine Geruchsverbindung maximal aktiviert, durch einige andere etwas weniger, durch wieder andere gar nicht.

DÖVING (41) beobachtete sogar, daß Neurone des Bulbus, welche durch schwache Butanolkonzentrationen erregt wurden, sich anschließend auf eine stärkere Konzentration der gleichen Substanz sehr unterschiedlich verhielten. Vielfach wuchs die Entladungsfrequenz an, in anderen Zellen blieb sie unverändert oder sie wurde niedergedrückt. Auf wechselnde Konzentrationen

einer Geruchsmischung antworteten mindestens ein Drittel der untersuchten Neurone derart unterschiedlich. Einheiten, die durch einen kurzen Reiz erregt wurden, änderten auf einen lang andauernden mit dem gleichen Riechstoff ihren spontanen Entladungsrhythmus nicht. Sehr starke Reize verursachen Hemmungserscheinungen. Jeder Geruchsreiz hemmt in unterschiedlichem Ausmaß die Spontanaktivität der Bulbuszellen, wobei sich Geruchsmischungen als wirkungsvoller erwiesen haben, als einzelne riechende Verbindungen allein (41). Diese Erscheinung dient wohl dazu, die induzierte Erregung stärker hervorzuheben (65). In tiefer Narkose schwindet die Eigenaktivität und die Geruchssignale können ohne Interferenz weitergeleitet werden (2), wodurch die Ableitungen viel klarer den Reizzustrom wiedergeben.

Kürzlich berichtete DÖVING (42) von elektrophysiologischen Studien über die Geruchsähnlichkeiten homologer Substanzen. Er leitete an Fröschen die Aktivität vieler einzelner Bulbuseinheiten ab. Die Riechschleimhaut wurde mit Substanzen aus homologen Reihen einfacher aliphatischer Alkohole, Azetate und Ketone gereizt. Die in ihrer Aktivität geförderten, gehemmten und unveränderten Einheiten wurden für jede Geruchssubstanz gezählt und in Prozent der gesamten untersuchten Zellen registriert. Eine statistische Auswertung der Zahlenreihen ergab, daß die Geruchswirkung zweier Substanzen einer homologen Serie am ähnlichsten zwischen zwei benachbarten Mitgliedern ist und sich mit steigender Kettenlängendifferenz zunehmend unterscheidet.

Hohe Konzentrationen vieler riechender Substanzen ändern bereits die Reaktionsweise der Rezeptoren im Sinnesepithel (139, 145). Teilweise können die soeben beschriebenen, verwirrenden Erscheinungen dadurch begründet sein. Es wäre jedoch auch möglich, daß so-

wohl intrabulbäre als auch extrabulbäre Rückkopplungsschleifen die Antworten der Mitral- und Büschelzellen abändern. So fanden MANCIA et al., daß elektrische Reizung der *Formatio reticularis* des Mittelhirnes die typischen Antworten auf einen Geruch in das Gegenteil umkehrte, indem es Hemmung in Erregung und Erregung in Hemmung umwandelte (90). Manchmal wurde auch die Aktivität der selben Bulbuszelle durch unabhängige Geruchsreizung der beiden Sinnesfelder gegenteilig beeinflusst (89).

e) Adrenergische Mechanismen

In einer neueren Versuchsreihe (20, 21, 127) wurde an Kaninchen untersucht, welche Bedeutung Acetylcholin, Noradrenalin und Serotonin für die Vorgänge im Bulbus olfactorius haben. Es zeigte sich zunächst, daß die Zufuhr dieser Substanzen zu einzelnen Bulbusneuronen deren Spontanaktivität herabsetzt. All diese Stoffe sind im Kaninchengehirn vorhanden und es wurde vermutet, daß einer von ihnen an der Hemmungswirkung im Traktus lateralis beteiligt ist. Während einzelne, rechteckige Stromstöße auf den lateralen Trakt einwirkten, wurde die Reaktion von unbehandelten Zellen verglichen mit dem Verhalten solcher Zellen, denen chemische Substanzen zugeführt worden waren. Acetylcholin-empfindliche bulbäre Einheiten reagierten nach der Behandlung mit cholinolytischen Substanzen wie Atropin, Ecolid u.a.m. mit einer Blockierung der Zellantworten gegenüber Acetylcholin. Noradrenalin setzte die Aktivität von 80 - 90 % der untersuchten Mitralzellen herab und verstärkte die Hemmung nach der Antwort. Dibenamin, ein peripheres adrenergisches Blockierungsmittel, reduziert diese Hemmung und blockiert häufig die Wirkung von Noradrenalin auf die Neuronen. Werden Noradrenalin und Serotonin durch Reserpin erschöpft oder wird die Wirkung von Noradrenalin durch

α -Methyl-m-Tyrosin aufgehoben, so wird die Hemmung ebenfalls deutlich verkürzt. Beobachtungen dieser Art scheinen zu bestätigen, daß ein adrenergischer Mechanismus bei der Vermittlung der Hemmungseinflüsse im Tractus lateralis eine Rolle spielt.

UEKI et al. (148) beobachteten, daß nach intravenöser Injektion von Adrenalin die durch Geruchsreize ausgelösten, induzierten Wellen des Bulbus manchmal erhöhte Amplitude zeigten, während die Gleichspannung positiviert und die Gleichspannungsänderung auf einen Reiz hin größer wurde. Adrenalin direkt in den Bulbus olfactorius von Katzen injiziert (122), bewirkt nach wenigen Sekunden eine deutliche Steigerung von Amplitude und Frequenz der induzierten Aktivität. Diese Wirkung auf die elektrischen Vorgänge hielt etwa 30 Minuten an und das Tier befand sich in einem schläfrigen Zustand, der durch Weckreize jederzeit unterbrochen werden konnte. Während solcher Weckreaktionen traten Gleichspannungszunahme und Entladungssalven auf. Welche Bedeutung dem Bulbus olfactorius für die Weckwirkung zukommen könnte, ist bisher unbekannt. Die beiden letztgenannten Arbeiten zeigen, daß Adrenalin zu einer Erregbarkeitssteigerung im Bulbus olfactorius führt.

f) Die olfactorische Weckwirkung

Jede sensorische Reizung verursacht eine Aufmerksamkeitssteigerung oder sogar Aufwachen, sei es nun ein akustischer, somatischer oder visueller Reiz, ein Geruchs- oder Geschmacksreiz. Während solcher Weckeffekte fanden HERNANDEZ-PÉON et al. (65) mit chronisch implantierten Elektroden im Bulbus olfactorius der Katze Serien von rhythmischen Entladungen. Diese unterschieden sich von den durch Gerüche induzierten Wellen. Wurde die Septumregion, die Commissura an-

terior oder die *Formatio reticularis* verletzt, so blieben die Weckwellen aus. Auch wenn ein *Bulbus* am *Tuberculum olfactorium* abgetrennt worden war, zeigten sich bei einem geweckten Tier in beiden *Bulbi* Erregungssalven mit hoher Amplitude (93). Andere Forscher beobachteten (55, 147), daß gesteigerte Atmung Erregungsausbrüche hervorruft, die von denen bei Weckreaktion nicht zu unterscheiden sind. So stellt sich die bisher ungelöste Frage, ob der Weckeffekt nur durch intensivere Atmung ausgelöst wird, oder ob ein anderer Einfluß die Aktivitätsänderung bewirkt.

E. Riechtrakte und sekundäre Zentren

Die Fasern, welche den *Bulbus olfactorius* verlassen, verlaufen bei den meisten Vertebraten in den lateralen und medialen - gelegentlich auch intermediären - olfactorischen *Striae* zentralwärts (8). Trotz eingehender Studien konnte noch nicht übereinstimmend festgestellt werden, wo genau diese Fasern beginnen, wo sie enden und welche spezielle Aufgabe jede Gruppe erfüllt.

Die lateralen und medialen *Striae* unterscheiden sich in Morphologie und Funktion voneinander. Im lateralen Trakt verlaufen hauptsächlich große markhaltige Axone der Mitralzellen, die nahezu alle die gleichseitige Hemisphäre erreichen. Der mediale Trakt enthält die dünneren Axone der Büschelzellen oder Fasern von Zellen des vorderen Riechkernes. Ein großer Anteil der *Striae-mediales*-Fasern wird über den rostralen Limbus der *Commissura anterior* zur kontralateralen Hemisphäre geschickt.

1) Der laterale olfactorische Trakt.

Seine Faserverbindungen und deren Hemmungswirkungen.

Die im Tractus lateralis verlaufenden Fasern enden, den Arbeiten von LE GROS CLARK (80) und ALLISON (8) zufolge im Cortex praepyriformis, im Cortex per-amygdaloidales, in corticalen und amygdalen.Kernen und teilweise im Tuberculum olfactorium sowie im vorderen Riechkern. In neueren Beschreibungen werden die Endungen im Cortex praepyriformis besonders hervorgehoben, während diejenigen in den Mandelkernen etwas hintangestellt werden. POWELL et al. (124) äußerten die Vermutung, die Mandelkerne seien mit dem Geruchssystem hauptsächlich über efferente Fasern vom praepyriformen Cortex verbunden. Wurde der praepyriforme Cortex verletzt, so folgte Degeneration zurück bis zum Tuberculum olfactorium, lateral bis zu den Mandelkernen, caudal bis in den lateralen praeoptischen Bereich und nach medial bis zum Vorderhirnstrang (124). Wie sie auch verlaufen mag, eine Verbindung zwischen Riechorgan und Corpora amygdaloidea ist erwiesen. Es wurden vergleichbare Erregungsmuster in den Mandelkernen und im Bulbus olfactorius gefunden, die sich auch in ähnlicher Weise veränderten, wenn die Bulbusaktivität durch experimentelle Maßnahmen abgewandelt wurde (54, 55, 147).

Die Bulbusaktivität infolge elektrischer Riechepithelreizung wurde für eine beträchtlich lange Zeit gehemmt, wenn man den lateralen Anteil des Mandelkernes mit niederfrequenten Impulsen reizte. Die Hemmungswirkung wird erheblich verlängert, wenn zugleich die mesencephale Formatio reticularis erregt wird, wogegen Reizung der Formatio reticularis allein keine derartige Hemmung hervorruft. Demnach müßten zentrifugale Fasern einen Weg vom lateralen Mandelkern zum Bulbus olfactorius nehmen, der vermutlich parallel zum Tractus olfactorius lateralis verläuft (52).

Beidseitige Entfernung der Mandelkerne beeinträchtigt nicht die Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden

(138). Man weiß nicht, welche Bedeutung sie für das Riechen haben. Sie könnten eventuell olfactorische Zuflüsse mit vegetativen Vorgängen verknüpfen oder über Geruchseindrücke das Geschlechtsverhalten beeinflussen. Es wurde jedoch beobachtet, daß nach Durchtrennung beider Seitenstränge keine Anosmie folgt und wie zuvor die Auswahl der Nahrung und das sexuelle Verhalten durch Geruchsempfindung bestimmt wird (138, 27).

Die meisten Fasern des Tractus lateralis verlaufen zum Cortex praepyramidalis, enden aber etwas rostral davon. Sie breiten sich diffus und lawinenartig über das praepyramidale Gebiet aus, wodurch vermutlich eine minimale Erregung des Bulbus ausreicht, um die ganze Riechrinde zu aktivieren (151).

BOUDREAN und FREEMAN (24) fanden, daß die Erregungsmuster an allen untersuchten Punkten der praepyramidalen Rinde annähernd gleich waren; die geringen Abweichungen führten sie auf Phasenverschiebung durch unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeit zurück. Wie sich die Entladungen auf wechselnde Riechstoffe hin verhalten oder verändern, wurde nicht beschrieben.

Eine ganze Anzahl von Autoren fand zentrifugale Fasern (37, 83, 124), die vom vorderen Teil des Tuberculum olfactorium oder vom vorderen Riechkern aus über den Tractus lateralis in die Körnerzellschicht des Bulbus ziehen sollen. Das könnte auf die vorher besprochene Hemmungswirkung von antidromer Seitenstrangreizung ein ganz neues Licht werfen. Zerstörte man die Ausgangspunkte solcher zentrifugalen Fasern und ließ einige Zeit verstreichen, um diese Fasern degenerieren zu lassen, so ergaben sich jedoch keine deutlich anderen Erscheinungen auf antidrome Reizung des lateralen Traktes hin. Die Degeneration der zentrifugalen Fasern hat auf die durch antidrome Reizung

des Seitenstranges ausgelöste intrabulbäre Hemmungsschleife keinen Einfluß.

2) Der mediale olfactorische Trakt.

Seine Faserverbindungen und deren Hemmungswirkungen.

Der medial verlaufende Faserstrang ist - nachdem eine Abtrennung der Striae lateralis die Geruchsunterscheidung nicht beeinträchtigte - die eigentliche, wirklich wichtige Verbindung zu höheren Zentren. Er ist aus dünnen Fasern aufgebaut, die man hauptsächlich für Büschelzellaxone hielt, denn die Büschelzellen degenerierten, nachdem die Commissura anterior durchtrennt worden war.

Nach neueren Erkenntnissen (83, 84, 151) werden die Büschelzellaxone bereits im vorderen Riechkern auf tertiäre Fasern umgeschaltet, die dann größtenteils ihren Weg über die Commissur nehmen. Der vordere Riechkern, von mehreren Nebenkernen umgeben, beginnt meist in den tieferen Bulbusregionen und dehnt sich gegen die Hemisphäre hin aus (83, 151).

ALLISON (8) und LE GROS CLARK (80) nannten als vermutliche Hauptprojektionsgebiete des medialen Traktes die Körnerschicht des gegenseitigen Bulbus, die Striae terminales, die zentralen Mandelkerne beidseitig und das Tuberculum olfactorium. Wie auch beim Tractus lateralis, wird eine direkte Verbindung von Bulbus olfactorius mit den Mandelkernen über den Tractus medialis neuerdings bezweifelt (124, 130). Verknüpfungen über sekundäre oder höhere Zentren sind jedoch erwiesen.

An curarisierten Katzen beobachteten KERR und HAGBARTH (75), daß elektrische Reizung der Commissura anterior sowohl die Spontanaktivität als auch durch Geruchsreize hervorgerufene Potentiale des Bulbus deutlich hemmt. Sie nahmen an, daß zentrifugale Fasern diesen

Einfluß ausüben, die über die vordere Commissur verlaufen und in der Körnerzellschicht enden. Wurde der contralaterale Bulbus gereizt (89), so wurde die Aktivität der ipsilateralen Bulbusneurone gehemmt oder sogar deren Muster umgekehrt. Diese Erscheinung verschwand, sobald die Commissur durchtrennt war. MOULTON (103) fand, daß nach Abtrennung des Bulbus am Tuberculum olfactorium die Reizbeantwortung im Bulbus viel stärker war. CALLENS und BOISACQ-SCHEPENS pflanzten (29) bei Katzen in die Körnerzellschicht eine Reizelektrode und in die äußere plexiforme Schicht eine Ableitungselektrode; stufenweise wurde der contralaterale Bulbus, die Commissura anterior, der ipsilaterale Tractus lateralis bis zur völligen Isolierung des Bulbus abgetragen. Nach jedem erfolgten Schnitt stieg die Amplitude der Reizantwort auf das Zehn- bis Zwanzigfache. Somit scheint erwiesen, daß hemmende Einflüsse vom contralateralen Bulbus und von der contralateralen Hemisphäre durch die Commissura anterior verlaufen. Der Bulbus wird also nicht nur gehemmt, sondern hemmt seinerseits andere Teile des Geruchssystems. Das wird von BOISACQ-SCHEPENS und CALLENS (22) in einer weiteren Arbeit beschrieben: Der laterale Trakt wurde elektrisch gereizt und die ausgelösten Erregungen von der Area praepyramiformis abgeleitet. Wurde der gleichseitige Bulbus entfernt, so verstärkte dies die Antworten; war dieser Bulbus kurz vor der Reizung des Seitenstranges "tetanisiert" worden, dann zeigten sich abgeschwächte Antworten. Auch die Abtragung beider Bulbi ergab einen Amplitudenanstieg. Die Spontanaktivität oder die durch Reizung des gleichseitigen Bulbus olfactorius ausgelöste Aktivität einzelner Neuronen im Cortex praepyramiformis wird gehemmt, wenn der gegenseitige Bulbus gereizt wird. Diese Beobachtungen weisen auf einen tonisch depressiven Einfluß der Bulbi olfactorii hin und lassen

mehrere Hemmungsschleifen vermuten (30, 31).

F. Höhere Riechzentren

Noch schwieriger als bei den secundären Zentren ist es, die Verbindungen zu den höheren zu verfolgen und deren Bedeutung zu ergründen.

Die Zerstörung secundärer Zentren im Tuberculum olfactorium verursachte Degeneration am vorderen und unteren Rand des Nucleus hippocampalis anterior, im Frontallappen des Neocortex nahe der Fissura rhinalis und in tiefen Lagen des Cortex praepyriiformis und des Tuberculum olfactorium (130).

CRAGG (36) entdeckte zwischen dem praepyriiformen Cortex und dem Hippocampus einer Körperseite eine multisynaptische Verbindung. Er beobachtete Antworten im Hippocampus auf Reizung des ipsilateralen Bulbus und fand deutliche Abweichungen zwischen Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen und Katze. In dieser Reihenfolge nahm die Erregbarkeit ab. Alle - ausgenommen die Katze - reagierten auf tetanische Reizung des Bulbus mit stark erhöhter Aktivität, dagegen antwortete nur das Ammonshorn der Katze, wenn andere afferente Nerven gereizt wurden. Die Bedeutung des Hippocampus für den Riechvorgang ist nicht bekannt.

Efferente Fasern aus der Area praepyriiformis verlaufen entweder direkt zum frontalen Neocortex (130) oder über den dorsomedialen Thalamus (124). Bei Katzen, die gelernt hatten, sich auf bestimmte optische, akustische, olfactorische und andere Sinneseindrücke hin unterschiedlich zu verhalten, wurden die dorsomedialen Thalamuskern zerstört. Daraufhin zeigte sich für Gerüche ein größerer Erinnerungsverlust als für andere Sinneseindrücke (91).

Ein bedeutender Anteil der vom Cortex praepyramidalis ausgehenden Fasern verlaufen, nach Beobachtungen von POWELL et al. (124) zum Hypothalamus und vornehmlich zu dessen vorderen Zentren. Elektrische Reizung an vielen Punkten des Mittelhirntegmentes und im medialen Hypothalamus hemmte die induzierten Wellen im Bulbus, wogegen sich diese Wellen verstärkten, wenn der laterale Hypothalamus gereizt wurde (158).

Es ist bekannt, daß der vordere Hypothalamus auf das sexuelle Verhalten Einfluß hat. Zudem zeigte sich die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt, wenn die Bulbi olfactorii von Natur aus nicht angelegt waren (100), oder vor der Geschlechtsreife entfernt worden waren (79, 152). Möglicherweise hat also das Geruchssystem über den Hypothalamus eine Bedeutung für das Geschlechtsverhalten.

Im Gebiet des Nucleus habenulae wurden tertiäre Riechfasern gefunden (73), deren Funktion jedoch nicht erkannt ist. Die Zellen der Glandula pinealis waren deutlich atrophisiert, nachdem ein lang andauernder Geruchsreiz mit Isonitril - einer übelriechenden Verbindung - eingewirkt hatte (84). Dem Corpus pineale wird eine eventuelle Beteiligung an Adaptationsvorgängen zugeschrieben.

G. Einflüsse der Formatio reticularis auf den Bulbus olfactorius

Wurde die Formatio reticularis des Mittelhirnes mit hochfrequentem Strom gereizt, so erschien nach Beobachtungen von KERR und HAGBARTH (75) die induzierte Aktivität im Bulbus olfactorius stark vermindert. Von derartigen Erscheinungen berichteten viel später auch YAMAMOTO et al. (159). Neben der für gewöhnlich hemmenden Wirkung auf einzelne Bulbusneurone, entdeckte MANCIA

(90) bei reticulärer Reizung gelegentlich auch Umkehr der Entladungsmuster, wobei aktive Zellen still und stille Zellen aktiv werden. Es wurde sowohl Steigerung als auch Abschwächung der Bulbusaktivität durch reticuläre Einflüsse beobachtet. HARADA und TAKAGI (63) fanden, daß induzierte Bulbuspotentiale flacher wurden, wenn starke Reize wie Schmerz, Wärme an der Haut, Licht oder Lärm einwirkten. Die Amplitude wurde größer bei Berührung, Kälte auf der Haut und destilliertem Wasser auf der Zunge.

Einige Autoren fanden, daß die Wirkung der reticulären Reizung aufgehoben wurde, wenn die Commissura anterior durchtrennt war und vermuteten daher, die reticulobulbäre Verbindung verlief über die vordere Commissur (75, 65); andere kamen dagegen zur gegenteiligen Ansicht (158), was eventuell durch Experimentieren mit unterschiedlichen Tierarten zu erklären ist.

H. Der Einfluß vegetativer Bedingungen auf die elektrische Aktivität

TUCKER (145) konnte überzeugend demonstrieren, daß außer dem eigentlichen Riechsystem und den damit verbundenen höheren Zentren des Gehirnes auch das autonome Nervensystem die Aktivität auf Geruchsreize hin beeinflußt. Wurde die vegetative Versorgung der Nasenschleimhaut durch Reizung verändert, so zeigte sich auch die Riechnerven-erregung verändert. Die anschwellende Schleimhaut verengte die Passage für die geruchsbeladene Luft. Zusätzlich kann, nach der Meinung des Autors, Veränderung von Durchblutung und Sekretion auf die Erregungsfortleitung stark einwirken. Solche Einflüsse müssen bei allen chronischen Versuchen, bei denen der Kreislauf intakt bleibt und bei allen psychophysischen Experimenten in Betracht gezogen werden.

IV. Zusammenfassung

Die elektrophysiologische Erforschung des Geruchssinnes brachte viele Einzelbeobachtungen über die Fortleitung der Information, den Verlauf der olfaktorischen Fasern und die Lokalisation und Verknüpfung olfaktorischer Zentren.

Das Elektroolfactogramm als Zeichen der erfolgten Erregung zeigte in seinem Verlauf Unterschiede der Reizqualität und Reizintensität an. Einzelne Sinneszellen der Riechschleimhaut erwiesen sich durch unterschiedliche Antworten auf verschiedene Substanzen als spezifisch empfindlich. Abweichende Entladungsabläufe in verschiedenen Zweigen der Fila olfactoria wiesen auf räumliche und zeitliche Unterschiede der Erregungsverteilung hin, sowohl beim Rezeptionsvorgang, als auch bei der Projektion der Erregung auf den Bulbus olfactorius. Dieser zeigte als primäres Riechzentrum Anzeichen komplizierter Umschalt- und Rückkopplungsvorgänge, welche durch sekundäre oder höhere Zentren über die Riechtrakte hemmend oder auch fördernd beeinflußt werden. Auf einen derartigen zentralen Einfluß ist wohl auch das, gegenüber anderen Sinnesorganen ungewöhnliche, völlige Verschwinden oder Auslöschen der Geruchsempfindung nach langer Reizeinwirkung zurückzuführen.

Wenn man auch durch elektrophysiologische Untersuchungen einen Einblick in die Funktion des Geruchssystems gewonnen hat, so ist man vielfach doch nur bis zum Erahnen sehr komplizierter Verknüpfungen und Rückwirkungen vorgedrungen, die zu analysieren die Aufgabe der Zukunft sein wird.

Die Hoffnung, daß durch die Elektrophysiologie möglicherweise die ungelöste Frage des Empfangsvorganges

an der Riechepitheloberfläche aufgedeckt würde, hat sich bisher nicht erfüllt. Erst, wenn die Natur des adaequaten Reizes und der Rezeptormechanismus erklärt werden kann, - die einleuchtende, stereochemische Geruchstheorie von AMOORE und die entsprechenden, in elektrophysiologischen Experimenten von GESTELAND entdeckten Rezeptortypen scheinen eine mögliche Lösung anzudeuten - werden sich für die Elektrophysiologie neue, gezieltere Aufgaben stellen, deren Lösung zusammen mit den bereits bekannten Tatsachen eine Gesamtvorstellung von der Funktion des Geruchssinnes ergeben könnte.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 ADRIAN, E.D.: Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *Journ. of Physiol.* 100, 343-361 (1942)
- 2 ADRIAN, E.D.: The elektrical aktivty of the mammalian olfactory bulb. *Electroencephalog. Chir. Neurophysiol.* 2, 377-88 (1950)
- 3 ADRIAN, E.D.: Olfactory discrimination. *Ann. Psychiol.* 50, 107-13 (1951)
- 4 ADRIAN, E.D.: Sensory messages and sensation. The response of the olfaction organ to the different smells. *Acta physiol. scand. (Stockh.)* 29, 5-14 (1953)
- 5 ADRIAN, E.D.: Synchronized activity in the vomeronasal nerves with a note on the function of the organ of Jacobson. *Pflügers Arch.* 260, 188-192 (1955)
- 6 ADRIAN, LORD: The action of the mammalian olfactory organ. *J. Laryngol. Otol.* 70, 1-14 (1956)
- 7 ALLISON, A.C. and WARWICK, R.T.T.: Quantitative observations on the olfactory system of the rabbit. *Brain*, 72, 186-97 (1949)
- 8 ALLISON, A.C.: The morphology of the olfactory system in the vertebrates. *Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc.*, 28, 195-244 (1953)
- 9 AMOORE, J.E.: Identification of the seven primary odours. *Proc. Sci. Sec. Toilet Goods Assoc.*, 37 (Suppl.) 1-12 (1962)
- 10 AMOORE, J.E.: Elucidation of the stereochemical properties of the olfactory receptor sites. *Proc. Sci. Sec. Toilet Goods Assoc.*, 37 (Suppl.) 13-23 (1962)
- 11 AMOORE, J.E.: Stereochemical theory of olfaction. *Nature*, 198, 271-72 (1963)
- 12 AMOORE, J.E.: Stereochemical theory of olfaction. *Nature*, 199, 912-13 (1963)
- 13 AMOORE, J.E.: Current status of the steric theory of odor. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 116, 457-76 (1964)
- 14 AMOORE, J.E.: The stereochemical specifities of human olfactory receptors. *Perfumery Essential Oil Record*, 43 321-23 (1952)

- 15 BARTALENA, G. and ROMEO, G.: Olfattometria emato-gena elettroencefalografica in sogetti normali. Boll. Mal. Orecch., 80, 14-23 (1962)
- 16 BAUMGARTEN, R. von, GREEN, J.D. and MANCIA, M.: Slow waves in the olfactory bulb and their relation to unitary discharges. Electroencephalog. Chir. Neurophysiol., 14, 621-34 (1962)
- 17 BAUMGARTEN, R. von, GREEN, J.D. and MANCIA, M.: Recurrent inhibition in the olfactory bulb. II. Effects of antidromic stimulation of commissural fibre system. J. Neurophysiol. 25, 489-500 (1962)
- 18 BEETS, M.G.J.: Odor and molecular constitution. Ann. Perfumer, 76, 54-63 (1961)
- 19 BEETS, M.G.J.: A molecular approach to olfaction. In Molecular Pharmacology, II, 3-51 (Ariens, E.J., Ed., Academic Press, New York, 280 pp., 1964: Vol. 3 of Medicinal Chemistry, de Stevens, G., Ed.)
- 20 BLOOM, F.E., BAUMGARTEN, R. von, OLIVER, A.P., COSTA, E. and SALMOIRAGHI, G.C.: Microelectrophoretic studies of adrenergic mechanisms of rabbit olfactory neurons. Life Sci., 3, 131-136 (1964)
- 21 BLOOM, F.E., COSTA, E. and SALMOIRAGHI, G.C.: Analysis of individual rabbit olfactory bulb neuron responses to the microelectrophoresis of acetylcholine, norepinephrine and serotonin synergists and antagonists. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 146, 16-23 (1964)
- 22 BOISACQ-SCHEPENS, N., und CALLENS, M.: Dépression tonique exercée par les bulbes olfactifs sur l'activité évoquée dans le cortex prépiriforme. Arch. Intern. Physiol., 71, 836-38 (1963)
- 23 BORSANYI, S.J. and BLANCHARD, D.L.: Psychogalvanic skin response olfactometry, Ann. Otol., 71, 213-21 (1962)
- 24 BOUDREAU, J.C. and FREEMAN, W.J.: Spectral analysis of electrical activity in the prepyriform cortex of the cat. Exptl. Neurol., 8, 423-39 (1963)
- 25 BOUDREAU, J.C.: Computer analysis of electrical activity in the olfactory system of the cat. Nature, 201, 155-58 (1954)
- 26 BOZZA, G., CALEARO, C., und TEATINI, G.P.: Über den Aufbau eines rationellen Olfactometers. Acta Oto-Laryngol., 52, 189-209 (1960)
- 27 BROWN, C.W., and GHISELLI, E.E.: Subcortical mechanisms in learning. IV. Olfactory discrimination. J. Comp. Psychol., 26, 109-20 (1938)

- 28 BUSHTUEVA, K.A., POLEJAIEV, E.F., and SEMENENKO, A.D.:
The effect of subliminal olfactory stimulation on
reflex activity. *Fiziol. Zh. SSSR*, 46, 452-57
(1960)
- 29 CALLENS, M. and BOISACQ-SCHEPENS, N.: Tonic depressive
influences on the olfactory bulb by the contra-
lateral olfactory bulb and by central nervous
system structures. *Arch. Intern. Physiol.*, 71,
621-23 (1963)
- 30 CALLENS, M. and COLLE, J.: Suppression of unitary acti-
vity in the prepiriform cortex by activation of
the olfactory bulbs. *Arch. Intern. Physiol. Bio-
chem.*, 73, 169-71 (1965)
- 31 CALLENS, M. und COLLE, J.: Hemmungsvorgänge im Cortex
praepiriformis bei Reizung der Bulbi olfactorii.
Pflügers Arch., 291, R 29 (1966)
- 32 CHAVANNAZ, J., LOISEAU, P., COHADON, F. and COHADON, S.:
Anosmies posttraumatiques et electro-encephalogra-
phie. *Mem. Acad. Chir.*, 88, 655-58 (1962)
- 33 CHEESMAN, G.H. and KIRBY, H.M.: An air dilution olfacto-
meter suitable for group threshold measurements.
Quart. J. Exptl. Psychol., 11, 115-23 (1959)
- 34 CHEESMAN, G.H.: Odour and chemical constitution - A new
approach. *Proc. Roy. Australian Chem. Inst.*, 27,
70-73 (1960)
- 35 COWLES, R.B. and PHELAN, R.L.: Olfaction in rattlesnakes,
Copeia, 77-83 (1958)
- 36 CRAGG, B.G.: Responses of the hippocampus to stimula-
tion of the olfactory bulb and of various afferent
nerves in five mammals. *Exptl. Neurol.*, 2, 547-72
(1960)
- 37 CRAGG, B.G.: Centrifugal fibers to the retina and ol-
factory bulb, and composition of the supraoptic
commissures in the rabbit. *Exptl. Neurol.*, 5, 406-
27 (1962)
- 38 CROWELL, D.H., DAVIS, C.M., CHUN, B.J. and SPELLACY,
F.J.: Galvanic skin reflex in newborn humans.
Science, 148, 1108-11 (1965)
- 39 DAVIES, J.T.: The mechanism of olfaction. *Symp. Soc.
Exptl. Biol.*, 16, 170-79 (1962)
- 40 DAVIES, J.T.: A theory of the quality of odours. *J. Theo-
ret. Biol.*, 8, 1-7 (1965)

- 41 DÖVING, K.B.: Studies of the relation between the frog's electro-olfactogram (EOG) and single unit activity in the olfactory bulb. *Acta Physiol. Scand.*, 60, 150-63 (1964)
- 42 DÖVING, K.B.: An electrophysiological study of odour similarities of homologous substances. *J. Physiol.*, 186, 97-109 (1966)
- 43 DRAVNIÉKS, A.: Physicochemical basis of olfaction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 116, 429-39 (1964)
- 44 DUNCAN, R.B. and BRIGGS, M.H.: Treatment of uncomplicated anosmia by vitamin A. *Arch. Otolaryngol.*, 75, 116-24 (1962)
- 45 ENGEN, T. and PFAFFMANN, C.: Absolute judgments of odor quality. *J. Exptl. Psychol.*, 59, 214-19 (1960)
- 46 ENGEN, T.: Cross-adaptation to the aliphatic alcohols. *Am. J. Psychol.*, 76, 96-102 (1963)
- 47 ENGEN, T.: Psychophysical scaling of odor intensity and quality. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 116, 504-16 (1964)
- 48 ENGEN, T. and LIPSITT, L.P.: Decrement and recovery of responses to olfactory stimuli in the human neonate. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 59, 312-16 (1965)
- 49 FINK, E.: Geruchsorgan und Riechvermögen bei Vögeln. *Zool. Jb. Physiol.*, 71, 429-50 (1965)
- 50 FINKENZELLER, P.: Gemittelte EEG-Potentiale bei olfaktorischer Reizung. *Pflügers Arch.*, 292, 76-80 (1966)
- 51 FRISCH, D.: Ultrastructural observations of the mouse nasal and olfactory mucosa. *Anat. Record.*, 148, 283 (1964)
- 52 FUJITA, H., OIKAWA, J., JHARA, H., and TAKAGI, S.F.: Centrifugal regulation of olfactory bulb activity as studied by stimulation of the amygdala and the anterior limb of the anterior commissure. *Japan. J. Physiol.*, 14, 615-29 (1964)
- 53 FUSARI, C. and PARDELLI, L.: L'olfattometria elettroencefalografica nel lattante. *Boll. Mal. Orecch.*, 80, 719-34 (1963)
- 54 GAULT, F.P. and LEATON, R.N.: Electrical activity of the olfactory system. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.*, 15, 299-304 (1963)
- 55 GAULT, F.P. and COUSTAN, D.R.: Nasal air flow and rhinencephalic activity. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.*, 18, 617-24 (1965)

- 56 GERHARDT, H.J. und RAUH, C.: Objektive Olfactometrie, Erfahrungen mit Atmungsregistrierung unter Geruchsreiz. *Z. Laryngol. Rhinol. Otol.*, 42, 658-68 (1963)
- 57 GESTELAND, R.C., LETTVIN, J.Y., PITTS, W.H. and ROJAS, A.: Odor specificities of the frog's olfactory receptors. In *Olfaction and Taste, Proc. 1st. Symp.* (Zotterman, Y., Ed., Pergamon, Oxford), 19-34 (1963)
- 58 GESTELAND, R.E.: Initial events of the electro-olfactogram. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 116, 440-447 (1964)
- 59 GESTELAND, R.C.: Patterns of olfactory receptor response. In *Abstracts of Papers, Intern. Congr. Physiol. Sci.*, 23rd, Tokyo, 379, 1965 (*Excerpta Med. Intern. Congr. Ser.*, 87)
- 60 GOFF, W.R.: Measurement of absolute olfactory sensitivity in rats. *Am. J. Psychol.*, 74, 384-93 (1961)
- 61 GREEN, J.D., MANCIA, M. and BAUMGARTEN, R. von: Recurrent inhibition in the olfactory bulb. I. Effects of antidromic stimulation of the lateral olfactory tracts. *J. Neurophysiol.*, 25, 467-88 (1962)
- 62 GREEN, J.D., MANCIA, M. and YRARRAZAVAL, S.: The role of mechanical factors in the response of single olfactory bulb neurons. *Acta Physiol. Latinoam.*, 13, 247-49 (1963)
- 63 HARADA, O. and TAKAGI, S.F.: The dual actions of the centrifugal nervous system in the olfactory bulb. Japan, *J. Physiol.*, 11, 627-34 (1961)
- 64 HASAMA, B.: Über die elektrischen Begleiterscheinungen an der Riechosphäre bei der Geruchsempfindung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 234, 748 (1934)
- 65 HERNÁNDEZ-PEÓN, R., LAVIN, A., ALCOCE-CUARON, C., and MARCELIN, J.P.: Electrical activity of the olfactory bulb during wakefulness and sleep. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.*, 12, 41-58 (1960)
- 66 HIGASHINO, S. and TAKAGI, S.F.: The effect of electrotonus on the olfactory epithelium. *J. Gen. Physiol.*, 48, 328-35 (1964)
- 67 HUGHES, J.R. and MAZUROWSKI, J.A.: Studies on the supracallosal mesial cortex of unanesthetized, conscious mammals. II. Monkey, C. Frequency analysis of responses from the olfactory bulb. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 14, 646-53 (1962)
- 68 HUGHES, J.R.: Studies on the specificity of response within the olfactory bulbs of unanesthetized rabbits. *Federation Proc.*, 23, 465 (1964)

- 69 JCHIHARA, M., KOMATSU, A., JCHIHARA, F., et al.: On the influence of olfactory stimulation on brain waves. *Otolaryngology* (Tokyo), 35, 719-28 (1963)
- 70 JACKSON, R.T.: The olfactory pigment. *J. Cellular Comp. Physiol.*, 55, 143-47 (1960)
- 71 JOHNSTON, J.W., Jr., and SANDIVAL, A.: The validity of muskiness as a primary odor. *Proc. Sci. Toilet Goods Assoc.*, 37 (Suppl.), 34-45 (1962)
- 72 JOHNSTON, J.W., Jr.: An application of the steric odor theory. *Georgetown Med. Bull.*, 17, 40-42 (1963)
- 73 KAPPERS, J.A.: Entwicklung, topographische Beziehungen und Innervation der Epiphysis cerebri bei der Albinoratte. 2. Zellforsch., 52, 163-215 (1960)
- 74 KEIDEL, W.D.: Vibrationsperception. Der Erschütterungssinn des Menschen. Erlanger Forschungen. Reihe B: Naturwissenschaften - Band 2. Universitätsbund Erlangen e.V. Erlangen (1956)
- 75 KERR, D.J.B. and HAGBARTH, K.E.: An investigation of olfactory centrifugal fibre system. *J. Neurophysiol.*, 18, 362-74 (1955)
- 76 KERR, D.J.B.: Properties of the olfactory efferent system. *Australian J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 38, 29-36 (1960)
- 77 LAFFORT, M.P.: Essai de standardisation des seuils olfactifs humains pour 192 corps purs. *Arch. Sci. Physiol.*, 17, 75-105 (1963)
- 78 LAFFORT, M.P.: Mise en évidence de relations linéaires entre l'activité odorante des molécules et certaines de leurs caractéristiques physicochimiques. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 256, 5618-21 (1963)
- 79 LAMOND, D.R.: Infertility associated with extirpation of the olfactory bulbs in female albino mice. *Australian J. Exptl. Biol. Med. Sci.*, 36, 103-8 (1958)
- 80 LE GROS CLARK, W.E. and MEYER, M.: The terminal connections of the olfactory tract in the rabbit. *Brain*, 70, 304-28 (1947)
- 81 LE GROS CLARK, W.E.: The projection of the olfactory epithelium on the olfactory bulb of the rabbit. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 14, 1-10 (1951)
- 82 LE GROS CLARK, W.E.: Inquiries into the anatomical basis of olfactory discrimination. *Proc. Roy. Soc. (London)*, Ser. B., 146, 299-319 (1957)

- 83 LOHMANN, A.H.M. and LAMMERS, H.J.: On the connections of the olfactory bulb and the anterior olfactory nucleus in some mammals. An experimental anatomical study. *Progr. Brain. Res.*, 3, 149-62 (1963)
- 84 LOHMANN, A.H.M.: The anterior olfactory lobe of the guinea pig. A descriptive and experimental anatomical study. *Acta Anat.*, Suppl., 49, 9-109 (1963)
- 85 LORENZO, A.J. de: Electron microscopy of the olfactory and gustatory pathways. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 69, 410-20 (1960)
- 86 LORENZO, A.J. de: Electron microscopy of the olfactory and gustatory pathways. *Ann. Laryngol. Assoc.*, 81, 39-49 (1960)
- 87 LORENZO, A.J. de: Studies on the ultrastructure and histophysiology of cell membranes, nerve fibres and synaptic junctions in chemoreceptors. In *Olfaction and Taste*, Proc. 1st. Symp. (Zottermann, Y., Ed., Pergamon, Oxford) 5-17 (1963)
- 88 MAC LEOD, P. und LEVETEAU, J.: Potentials olfactifs lents d'origine bulbaire et neuro-épithéliale. *J. Physiol. (Paris)*, 55, 289 (1963)
- 89 MANCIA, M., BAUMGARTEN, R. von and GREEN, J.D.: Response patterns of olfactory bulb neurons. *Arch. Ital. Biol.*, 100, 449-62 (1962)
- 90 MANCIA, M., GREEN, J.D. and BAUMGARTEN, R.von: Reticular control of single neurons in the olfactory bulb. *Arch. Ital. Biol.*, 100, 463-75 (1962)
- 91 MASSERMAN, J.H., PECHTEL, C. and SCHREINER, L.: The role of olfaction in normal and neurotic behavior in animals. Preliminary report. *Psychosomat. Med.*, 15, 396-404 (1953)
- 92 MATTHEWS, M.R. and POWELL, T.P.S.: Some observations on transneuronal cell degeneration in the olfactory bulb of the rabbit. *J. Anat.*, 96, 89-102 (1962)
- 93 MECHELSE, K. and LIEUWENS, W.H.G.: Rhinencephalic burst activity in the cat. *Acta Physiol. Pharmacol. Néerl.*, 12, 80-81 (1963)
- 94 MILINE, R., DECEVERSKI, V. und KRSTIC, R.: Influence d'excitations olfactives sur le système habénulo-épiphysaire. *Ann. Endocrinol.*, 24, 377-79 (1963)
- 95 MONCRIEFF, R.W.: *The chemical senses*. Wiley New York, (1946)

- 96 MONCRIEFF, R.W.: The odorants. *Ann. New York Acad. Sci.*, 58, Art. 2, 73-82 (1954)
- 97 MONCRIEFF, R.W.: The sorptive properties of the olfactory membrane. *J. of Physiol.*, 130, 543-558 (1955)
- 98 MONCRIEFF, R.W.: The sorptive nature of the olfactory stimulus. In *Solid/Liquid Interface* (washings, etc.) and *Cell/Water Interface*. *Proc. 2nd Intern. Congr. Surface Activity*, IV, 321-28 (Academic Press, New York, 1957)
- 99 MONCRIEFF, R.W.: An instrument for measuring and classifying odors. *J. Appl. Physiol.*, 16, 742-49 (1961)
- 100 MORSIER, G. de: Median cranioencephalic dysraphias and olfacto-genital dysplasia. *World Neurol*, 3, 485-506 (1962)
- 101 MOULTON, D.G.: Electrical activity recorded by means of chronically implanted electrodes in the olfactory bulb of the rabbit. *Physiologist*, 4, 77 (1961)
- 102 MOULTON, D.G.: Pigment and the olfactory mechanism. *Nature*, 195, 1312-13 (1962)
- 103 MOULTON, D.G.: Electrical activity in the olfactory system of rabbits with indwelling electrodes. In *Olfaction and Taste*, *Proc. 1st. Symp.* (Zottermann, Y., Ed., Pergamon, Oxford) 71-84 (1963)
- 104 MOULTON, D.G. and BEIDLER, L.M.: Electronic mosaic of olfactory response. *Federation Proc.*, 23, 465 (1964)
- 105 MOULTON, D.G. and TUCKER, D.: Electrophysiology of the olfactory system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 116, 380-428 (1964)
- 106 MOZELL, M.M. and PFAFFMANN, C.: The afferent neural processes in odor perception. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 58, 96-108 (1954)
- 107 MOZELL, M.M.: Olfactory mucosal and neural responses in the frog. *Am. J. Physiol.*, 203, 353-58 (1962)
- 108 MOZELL, M.M.: Olfactory discrimination: electrophysiological spatio-temporal basis. *Science*, 143, 1336-37 (1964)
- 109 MOZELL, M.M.: Olfactory discrimination: electrophysiological evidence for a space-time component at the level of the olfactory mucosa. *Federation Proc.*, 23, 465 (1964)
- 110 MOZELL, M.M.: Evidence for sorption as a mechanism of the olfactory analysis of vapours. *Nature*, 203, 1181-82 (1964)

- 111 MOZELL, M.M.: The spatiotemporal analysis of odorants at the level of the olfactory receptor sheet. *J. gen. Physiol.*, 50, 25-42 (1966)
- 112 NANBA, R., DJAHANPARWAR, B. und BAUMGARTEN, R. von: Erregungsmuster einzelner Fasern des Tractus olfactorius lateralis des Fisches bei Reizung mit verschiedenen Geruchsstoffen. *Pflügers Arch.*, 288, 134-150 (1966)
- 113 NEUHAUS, W.: On the olfactory sense of birds. In *Olfaction and Taste*, Proc. 1st. Symp. (Zottermann, Y., Ed., Pergamon, Oxford) 111-23 (1963)
- 114 ORREGO, F.: The reptilian forebrain. II. Electrical activity in the olfactory bulb. *Arch. Ital. Biol.*, 99, 446-65 (1961)
- 115 OTTOSON, D.: Sustained potentials evoked by olfactory stimulation. *Acta Physiol. Scand.*, 32, 384 (1954)
- 116 OTTOSON, D.: Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl., 122, 1-83 (1956)
- 117 OTTOSON, D.: Comparison of slow potentials evoked in the frog's nasal mucosa and olfactory bulb by natural stimulation. *Acta Physiol. Scand.*, 47, 149-59 (1959)
- 118 OTTOSON, D.: Olfactory bulb potentials induced by electrical stimulation of the nasal mucosa in the frog. *Acta Physiol. Scand.*, 47, 160-72 (1959)
- 119 OTTOSON, D.: Generation and transmission of signals in the olfactory system. In *Olfaction and Taste*, Proc. 1st. Symp. (Zottermann, Y., Ed., Pergamon, Oxford, 1963)
- 120 OUGH, C.S. and STONE, H.: An olfactometer for rapid and critical odor measurement. *J. Food Sci.*, 26, 452-56 (1961)
- 121 PANGBORN, R.M., BERG, H.W., ROESSLER, E.B. and WIBB, A.D.: Influence of methodology on olfactory response. *Percept. Motor Skills*, 18, 91-103 (1964)
- 122 PENALOZA-ROJAS, J.H. and ZEIDENWEBER, J.: Lokal and EEG effects of adrenaline and acetylcholine application within the olfactory bulb. *Elektroencephalog. Clin. Neurophysiol.*, 19, 88-90 (1965)
- 123 PHILLIPS, D.S. and MICHELS, K.M.: Selective stimulation and electrophysiological responses of the olfactory bulb of the opossum. *Percept. Motor Skills*, 18, 63-69 (1964)

- 124 POWELL, T.P.S., COWAN, W.M. and RAISMAN, G.: The central olfactory connexions. *J. Anat.*, 99, 791-813 (1965)
- 125 ROSANO, H.L. and SCHEPS, S.Q.: Adsorption - induced electrode potential in relation to olfaction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 116, 590-601 (1964)
- 126 RUBIN, M., APOTHEKER, D. and LUTMER, R.: Structure and odor: 1,4-cyclohexane lactones and related compounds. *Proc. Sci. Sec. Toilet Goods Assoc.*, 37 (Suppl.), 24-33 (1962)
- 127 SALMOIRAGHI, G.C., BLOOM, F.E. and COSTA, E.: Adrenergic mechanisms in rabbit olfactory bulb. *Am. J. Physiol.*, 207, 1417-24 (1964)
- 128 SARTESCHI, P. and ARDITO, R.: L'utilita del'olfatto-elettroencefalografia (O-EEG) nella obbiettivazione delle anosmie. *Riv. Neurol.*, 30, 555-57 (1960)
- 129 SAUNDERS, H.C.: Some odor observations in terms of the Amoore theory. *Proc. Sci. Sec. Toilet Goods Assoc.*, 37 (Suppl.), 46-47 (1962)
- 130 SCALIA, F.: Some tertiary olfactory connections in the brain of the rabbit. *Anat. Record*, 148, 331 (1964)
- 131 SCHNEIDER, R.A., COSTILOE, J.P., VEGA, A. and WOLF, S.: Olfactory threshold technique with nitrogen dilution of n-butane and gas chromatography. *J. Appl. Physiol.*, 18, 414-17 (1963)
- 132 SEM-JACOBSON, C.W., PETERSEN, M.C., DODGE, H.W., Jr., JACKS, Q.D., LAZATE, J.A. and HOLMAN, C.B.: Electric activity of the olfactory bulb in man. *Am. J. Med. Sci.*, 232, 243-51 (1956)
- 133 SHEPHERD, G.M.: Neuronal systems controlling mitral cell excitability. *J. Physiol. (London)*, 168, 101-17 (1963)
- 134 SHIBUYA, T., AI, N. and TAKAGI, S.: Response types of single cells in the olfactory bulb. *Proc. Japan, Acad.*, 38, 231-33 (1962)
- 135 SHIBUYA, T. and SHIBUYA, S.: Olfactory epithelium: Unitary responses in the tortoise. *Science*, 140, 495-96 (1963)
- 136 SHIBUYA, T.: Dissoziation of olfactory neural response and mucosal potential. *Science*, 143, 1338-40 (1964)

- 137 STUIVER, M.: An olfactometer with a wide range of possibilities. *Acta Oto-Laryngol.*, 51, 135-42 (1960)
- 138 SWANN, H.G.: The function of the brain in olfaction. *J. Comp. Neurol.*, 59, 175-201 (1934)
- 139 TAKAGI, S.F., SHIBUYA, T., HIGASHINO, S. and ARAI, T.: The stimulative and anaesthetic actions of ether on the olfactory epithelium of the frog and the toad. *Japan. J. Physiol.*, 10, 571-84 (1960)
- 140 TAKAGI, S.F. and SHIBUYA, T.: The electrical activity of the olfactory epithelium studied with micro- and macro-electrodes. *Japan. J. Physiol.*, 10, 385-95 (1960)
- 141 TAKAGI, S.F. and OMURA, K.: Microelectrode study on the electrical activity of the olfactory epithelium. *J. Physiol. Soc. Japan*, 22, 768 (1960)
- 142 TAKAGI, S.F. and SHIBUYA, T.: The potential oscillations observed in the olfactory epithelium, nerve and bulb of the toad and frog. *Japan. J. Physiol.*, 10, 499-508 (1960)
- 143 TAKAGI, S.F. and YAJIMA, T.: Electrical activity and histological change in the degenerating olfactory epithelium. *J. Gen. Physiol.*, 48, 559-69 (1965)
- 144 TAKAGI, S.F. and WYSE, G.A.: The ionic mechanism of the olfactory receptor potentials. In abstracts of papers. *Intern. Congr. Physiol. Sci.*, 23rd., Tokyo, 379, 1965 (*Excerpta Med. Intern. Congr. Ser.*, 87)
- 145 TUCKER, D.: Physical variables in the olfactory stimulation process. *J. Gen. Physiol.*, 46, 453-89 (1963)
- 146 TUCKER, D.: Responses to odorants. In *Olfaction and Taste*, Proc. 1st. Symp. (Zottermann, Y., Ed., Pergamon, Oxford), 45 (1963)
- 147 UEKI, S. and DOMINO, E.F.: Some evidence for a mechanical receptor in olfactory function. *J. Neurophysiol.*, 24, 12-25 (1961)
- 148 UEKI, S., TANAKA, K. and SUGANO, H.: Pharmacological studies on the electrical activities of the olfactory bulb. *Japan. J. Pharmacol.*, 14, 80-83 (1964)
- 149 WALSH, R.R.: Single cell spike activity in the olfactory bulb. *Am. J. Physiol.*, 186, 255-57 (1956)
- 150 WENZEL, B.H. and SIECK, M.H.: Olfaction. *Ann. Rev. Physiol.*, 28, 381-434 (1966)

- 151 WHITE, L.E. Jr.: Olfactory bulb. Projection of the rat. *Anat. Record*, 152, 465-80 (1965)
- 152 WHITTEN, W.K.: The effect of removal of the olfactory bulbs on the gonads of mice. *J. Endocrinol.*, 14, 160-63 (1956)
- 153 WILKENS, W.F. and HARTMAN, J.D.: An electronic analog for the olfactory processes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 116, 608-12 (1964)
- 154 WRIGHT, R.H.: The science of smell (Allen & Unwin, London, 164 pp., 1964)
- 155 WRIGHT, R.H. and MICHELS, K.M.: Evaluation of far infrared relations to odor by a standards similarity method. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 116, 535-51 (1964)
- 156 WRITHT, R.H.: Odor and molecular vibration: The far infrared spectra of some perfume chemicals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 116, 552-58 (1964)
- 157 YAMAMOTO, C.: Olfactory bulb potentials to electrical stimulation of the olfactory mucosa. Japan, *J. Physiol.*, 11, 545-54 (1961)
- 158 YAMAMOTO, C. and JWAMA, K.: Arousal reaction of the olfactory bulb. Japan, *J. Physiol.*, 11, 335-45 (1961)
- 159 YAMAMOTO, C., YAMAMOTO, T. and JWAMA, K.: The inhibitory system in the olfactory bulb studied by intracellular recording. *J. Neurophysiol.*, 26, 403-15 (1963)

L e b e n s l a u f

Als Tochter des Diplom-Ingenieurs Luciano Tozzi und seiner Ehefrau Margherita, geborene Kessler, wurde ich am 5. Oktober 1939 in Berlin-Charlottenburg geboren. Da mein Vater italienischer Staatsbürger ist, erhielt auch ich die italienische Staatsangehörigkeit.

1943 wurde unsere Familie infolge der Kriegssereignisse nach Vellberg bei Schwäbisch Hall evakuiert, wo ich im Herbst 1945 in die Volksschule eintrat. Nach dem Umzug der Familie nach Erlangen wurde ich am 1. Juni 1950 in die 5. Klasse der Rückert-Volksschule aufgenommen und besuchte ab September 1950 die Ohm-Oberrealschule in Erlangen, in der ich im Juli 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Wintersemester 1959/60 bis einschließlich dem Sommersemester 1962 war ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg als Studierende der Zahnheilkunde immatrikuliert und bestand im August 1962 die zahnärztliche Vorprüfung. Im ersten und zweiten klinischen Semester studierte ich an der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg i.Brg. und kehrte anschließend nach Erlangen zurück. Hier setzte ich mein Studium fort und war vom Wintersemester 1963/64 bis einschließlich dem Sommersemester 1965 an der Friedrich-Alexander-Universität für das Fach Zahnheilkunde eingeschrieben. Am 17. Februar 1966 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß an der Universität Erlangen-Nürnberg die zahnärztliche Prüfung (Staatsexamen).

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck - Fotodruck

- J. H o g l , 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -